JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 571

MIT 23 FIGUREN IM TEXT

1951

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/51/I

P. 312/59

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Inhalt des 571. Bandes

Otto Th. Schmidt und Walter Mayer, Die Konstitution der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ aus Chebulin- und Chebulagsäure. V. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe. (Mit 1 Figur im Text) 1

Walter Mayer, Über den Gehalt der Myrobalanen an Spaltsäure und die Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus Myrobalanen. VI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 15

Otto Th. Schmidt, Siegfried Berg und Hans Helmut Baer, Die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. VII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 19

Otto Th. Schmidt und Anton Schach, Synthese der 3-Galloyl-glucose, 6-Galloyl-glucose und 3,6-Digalloyl-glucose. VIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 29

Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann, Papierchromatographie der Gallotannine. IX. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 41

Richard Kuhn und Karl Dury, Ringschlüsse mit α,α′-Dioxymuconsäureestern. (Mit 1 Figur im Text) 44

Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe, Isolierung und Konstitution eines Hydrojuglon-glucosids aus den grünen Schalen der Walnuß 69

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, Synthesen in der Carotinoid-Reihe XVIII. Über die Stereoisomerisierung des 9,9′-mono-*ci* -β-Carotins. (Mit 3 Figuren im Text) . . 75

Erich Schmidt und Matthias Seefelder, Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide. VI. Mitteilung 83

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. *Trans,trans-*, *cis,trans-* und *cis, cis-*1,4-Diphenyl-butadien 87

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. Das Verhalten von *trans,trans-*, *trans,cis-* und *cis,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester bei der Dien-Synthese 108

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. *Trans,trans-* und *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien 122

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. *Trans,trans-* und *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien 137

Kurt Alder und Hannfried Vagt, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. Vergleich der Additionen von *trans, trans*-Muconsäure-dimethylester und von $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien an Maleinsäure-anhydrid 153

Kurt Alder, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. Die allgemeine sterische Formel 157

Georg Wittig, Friedrich J. Meyer und Günter Lange, Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner. (Mit 10 Figuren im Text) 167

Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe VI. Über eine Bildungsweise des Benzyl-penicillins (Penicillin G) aus Benzyl-penicilloinsäure. (Mit 5 Figuren im Text) 201

Leopold Horner und C. Betzel, Die Hemmung der Katalase durch merichinogene Amine. (Mit 3 Figuren im Text) 225

Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann, Corilagin, ein weiterer kristallisierter Gerbstoff aus Dividivi. X. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 232

Alfred Treibs und Alfred Reichardt, Über das angebliche 1,2-Diäthoxyäthen von H. Scheibler 237

Alphabetisches Autorenregister

Alder, Kurt, 157

Alder, Kurt und Marianne Schumacher, 87, 108, 122.

Alder; Kurt und Hannfried Vagt, 153.

Alder, Kurt und Wilhelm Vogt, 137.

Baer, Hans Helmut, siehe Otto Th. Schmidt und Siegfried Berg.

Berg, Siegfried, siehe Otto Th. Schmidt und Hans Helmut Baer.

Betzel, C., siehe Leopold Horner.

Bohlmann, Ferdinand, siehe Hans Herloff Inhoffen und Günter Rummert.

Dury, Karl, siehe Richard Kuhn.

Gauhe, Adeline, siehe Hans W. Ruelius.

Horner, Leopold und C. Betzel, 225.

Inhoffen, Hans Herloff, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, 75.

Kuhn, Richard und Karl Dury, 44.

Lademann, Rudolf, siehe Otto Th. Schmidt.

Lange, Günter, siehe Georg Wittig und Friedrich J. Meyer.

Mayer, Walter, 15.

Mayer, Walter, siehe Otto Th. Schmidt.

Meyer, Friedrich J., siehe Georg Wittig und Günter Lange.

Reichardt, Alfred, siehe Alfred Treibs.

Ruelius, Hans W. und Adeline Gauhe, 69.

Rummert, Günter, siehe Hans Herloff Inhoffen und Ferdinand Bohlmann.

Schach, Anton, siehe Otto Th. Schmidt.

Schmidt, Erich und Matthias Seefelder, 83.

Schmidt, Otto Th., Siegfried Berg und Hans Helmut Baer, 19.

Schmidt, Otto Th. und Rudolf Lademann, 41, 232.

Schmidt, Otto Th. und Walter Mayer, 1.

Schmidt, Otto Th. und Anton Schach, 29.

Schumacher, Marianne, siehe Kurt Alder.

Seefelder, Matthias, siehe Erich Schmidt.

Süs, Oskar, 201.

Treibs, Alfred und Alfred Reichardt, 237.

Vagt, Hannfried, siehe Kurt Alder.

Vogt, Wilhelm, siehe Kurt Alder.

Wittig, Georg, Friedrich J. Meyer und Günter Lange, 167.

TECHNIK

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 571 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Inhalt

Otto Th. Schmidt und Walter Mayer, Die Konstitution der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ aus Chebulin- und Chebulagsäure. V. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe. (Mit 1 Figur im Text) 1
Walter Mayer, Über den Gehalt der Myrobalanen an Spaltsäure und die Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus Myrobalanen. VI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 15
Otto Th. Schmidt, Siegfried Berg und Hans Helmut Baer, Die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. VII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 19
Otto Th. Schmidt und Anton Schach, Synthese der 3-Galloyl-glucose, 6-Galloyl-glucose und 3,6-Digalloyl-glucose. VIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 29
Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann, Papierchromatographie der Gallotannine. IX. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 41
Richard Kuhn und Karl Dury, Ringschlüsse mit α,α'-Dioxymuconsäureestern. (Mit 1 Figur im Text) 44
Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe, Isolierung und Konstitution eines Hydrojuglon-glucosids aus den grünen Schalen der Walnuß 69
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, Synthesen in der Carotinoid-Reihe XVIII. Über die Stereoisomerisierung des 9,9'-mono-*cis*-β-Carotins. (Mit 3 Figuren im Text) .. 75
Erich Schmidt und Matthias Seefelder, Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide. VI. Mitteilung 83

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b), Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 10. Januar 1951

Soeben ist erschienen:

ADRESSBUCH DEUTSCHER CHEMIKER 1950/51

Gemeinsam herausgegeben von
Gesellschaft Deutscher Chemiker und Verlag Chemie
1951 • 496 Seiten mit einem umfangreichen
Anzeigenanhang • Halbl. DM 12.-

Industrie- und Wirtschaftskreise, Hochschulen, Institute, Untersuchungsämter, Verwaltungen und viele andere Interessenten hatten angeregt, das für das Frühjahr 1950 geplante GDCh-Mitgliederverzeichnis zu einem allgemeinen Adreßbuch deutscher Chemiker zu erweitern. Diesen Wünschen wurde entsprochen.

Die redaktionelle Bearbeitung des Adreßbuches übernahm die Geschäftsstelle der GDCh. Die bis August 1950 erfaßten Adressen von etwa 8000 Chemikern vorwiegend Westdeutschlands wurden zu einem **alphabetischen Namensverzeichnis** mit voller Anschrift und einem **Ortsverzeichnis**, das für jeden Ort die Namen der dort wohnenden Chemiker angibt, zusammengestellt. Ein großer Inseratenteil von über 160 Seiten macht das Adreßbuch außerdem noch zu einem wertvollen **Bezugsquellennachweis.**

Mitglieder der GDCh erhalten das Adreßbuch über die GDCh aufgrund ihres Mitgliedsbeitrages 1950.

Bestellungen auf weitere Exemplare sowie Bestellungen von Nicht-Mitgliedern sind zu richten an:

VERLAG CHEMIE · GMBH
WEINHEIM/BERGSTRASSE

W 271. 54[11]

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

571. Band

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

Die Konstitution der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ aus Chebulin- und Chebulagsäure*)

V. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Walter Mayer*

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 25. September 1950)

Über die Konstitution der Chebulinsäure und der Chebulagsäure[2]) wird man erst dann Auskunft erlangen können, wenn man diejenige der Spaltsäure kennt, die ja ein Baustein der beiden Gerbstoffe ist. K. Freudenberg[3]) hat der Säure die Bruttoformel $C_{14}H_{14}O_{11}$ zuerteilt, die blaue Eisenchlorid-Reaktion beschrieben und bei einer trockenen Destillation i. V. eine kleine Menge Pyrogallol erhalten. Damit sind für die Konstitution der Spaltsäure 3 vicinale Hydroxylgruppen und gleichzeitig ein aromatischer Ring nachgewiesen. Auf Grund der zweibasischen Salze der Spaltsäure mit Thallium und Brucin hat Freudenberg 2 Carboxylgruppen angenommen, andererseits aber das Vorhandensein einer dritten für möglich gehalten, weil die Säure etwa 3 Äquivalente Lauge verbraucht[4]). Durch Darstellung der Hexamethyl-spaltsäure und deren Verseifung zur Trimethyl-spaltsäure, durch Titration der Trimethyl-spaltsäure und durch die Gewinnung dreibasischer Salze dieser Säure mit Calcium und Barium waren auch wir[5]) zu dem Schluß gekommen, daß die Spaltsäure 3 Carboxylgruppen enthält. Diese Auffassung schien neuerdings bestätigt durch die Darstellung der (amorphen) Tri-p-bromphenacyl-ester und Tri-p-phenylphenacyl-ester und dadurch, daß

*) Diese und die vier nachstehenden Abhandlungen sind Herrn Prof. K. Freudenberg zum 65. Geburtstag am 29. Januar 1951 gewidmet.

[1]) IV. Mitt. O. Th. Schmidt u. R. Lademann, A. 569, 149 (1950).

[2]) O. Th. Schmidt u. W. Nieswandt, A. 568. 165 (1950).

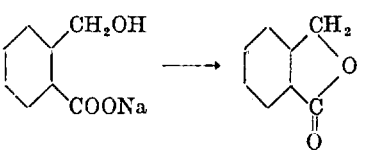
[3]) B. 52, 1238 (1919).

[4]) B. 53, 1728 (1920).

[5]) O. Th. Schmidt, M. Heintzeler u. W. Mayer, B. 80, 510 (1947).

es uns — im Gegensatz zu unserer früheren Mitteilung[5]) — nun gelungen ist, ein kristallisiertes Triamid der Trimethyl-spaltsäure zu erhalten. Dieses Triamid besitzt die Formel $C_{17}H_{21}O_8N_3$; seine Analyse veranlaßt uns, für Spaltsäure 2 H-Atome weniger anzunehmen als Freudenberg und ihr die Formel $C_{14}H_{12}O_{11}$ zuzuerteilen, mit der allein auch alle weiteren Ergebnisse der Konstitutionsaufklärung in Einklang stehen. Wir haben daraufhin die Hexamethyl-spaltsäure durch Hochvakuum-Destillation gereinigt und erneut analysiert; die H-Werte stimmen auch hier besser auf die wasserstoff-ärmere Formel.

Dennoch müssen wir unsere bisherige Auffassung, die Spaltsäure sei eine dreibasische Säure, dahin berichtigen, daß diese Säure wie auch Trimethyl-spaltsäure zwar 3 freie, aber darüber hinaus noch eine vierte Carboxylgruppe besitzt, die zu einem — allerdings ungewöhnlich festen — Lacton geschlossen ist. Titriert man Trimethyl-spaltsäure mit n/10-NaOH direkt oder nach Überalkalisieren, kalt oder heiß, so findet man einen Verbrauch von 3 Äquivalenten Alkali. Erhitzt man aber Trimethyl-spaltsäure mit überschüssiger 2n-Natronlauge auf dem Wasserbad, so entspricht der Alkaliverbrauch bei der Rücktitration mit Säure 4 Carboxylgruppen. Aus der heißen alkalischen Lösung läßt sich das (amorphe) Tetra-natriumsalz der Trimethyl-spaltsäure $C_{17}H_{16}O_{12}Na_4$ mit Methanol ausfällen. Erhitzt man jedoch die neutralisierte Lösung auf dem Wasserbad, so wird sie wieder alkalisch und bildet allmählich das Lacton der Tri-natriumverbindung. Ein solches Verhalten ist bei gewissen Lactonen mit aromatisch gebundenem Carboxyl, etwa beim Phthalid beobachtet worden[6]): Das Natriumsalz des o-Carboxy-benzylalkohols (I) spaltet beim Erhitzen der wäßrigen Lösung NaOH ab und geht in Phthalid (II) über.

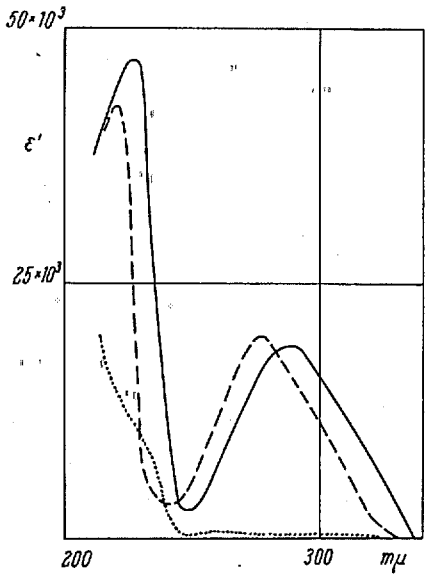


I II

Analog dürfen wir auch in der Spaltsäure eine vierte Carboxylgruppe am aromatischen Ring annehmen, die mit einer Hydroxylgruppe der Seitenkette zu einem sehr festen Lacton geschlossen ist. Diese Annahme wird erhärtet durch den Vergleich der Absorptionsspektren von Spaltsäure einerseits mit Gallussäure-methylester und andererseits mit Pyrogallol-trimethyläther.

[6]) A. Guyot, Bull. (3) **17**, 971 (1897).

In unserer früheren Abhandlung[5]) hatten wir 3 aromatische Hydroxylgruppen und 3 Carboxylgruppen nachgewiesen. Für das 10. Sauerstoff-Atom hatten wir eine tertiäre Hydroxylgruppe ange-



—— Spaltsäure
- - - - Gallussäure-methylester
····· Pyrogallol-trimethyläther*)

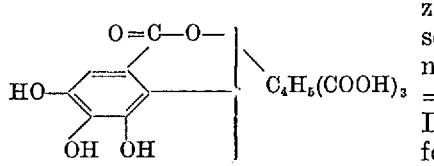
nommen und vom 11. nur sagen können, daß es keine Carbonyl-Reaktion zeigt. Das 10. und 11. Sauerstoff-Atom stellen sich jetzt als Lactongruppierung heraus, und wir haben daraufhin die Frage der tertiären Hydroxylgruppe erneut überprüft.

Ihre Annahme beruhte im wesentlichen auf der Analyse des aktiven Wasserstoffs. Die Reaktion nach Zerewitinoff wurde daher mit sorgfältig gereinigter, im Hochvakuum destillierter Hexamethyl-spaltsäure wiederholt. Die Verbindung reagiert tatsächlich mit Methyl-magnesium-jodid, aber nur sehr langsam und gibt schwankende Werte, die etwa bei $^1/_3$ eines aktiven Wasserstoff-Atoms liegen. Aus der schließlich ermittelten Konstitution der Spaltsäure geht hervor, daß Hexamethyl-spaltsäure keine freie Hydroxylgruppe besitzt. Wir müssen daher annehmen, daß eines

*) Die Absorptionskurve des Pyrogallols (Landolt-Börnstein, Tabellen, 5. Aufl., Berlin 1935, 3. Erg., II. Teil, S. 1616) gleicht sehr weitgehend der des Trimethyläthers.

der C-ständigen Wasserstoff-Atome ähnlich, aber träge und unvollständig mit der Grignardlösung reagiert, wie es Meunier beim Malonester beschrieben hat[7]). Eine „Malonsäure-Anordnung" selbst liegt indessen, wie nachher gezeigt werden wird, in der Spaltsäure nicht vor.

Wir kommen nach den bisherigen Befunden zur Teilformel III für die Spaltsäure, in welcher wir die Stellung der Hydroxylgruppen zur Carboxylgruppe willkürlich so wie in der Gallussäure angenommen haben. Die Seitenkette $= C_1H_5(COOH)_3$ ist gesättigt. Dadurch ist die frühere Bruttoformel $C_{14}H_{14}O_{11}$ für Spaltsäure ausgeschlossen und die neue, um 2 H-Atome ärmere, bestätigt.



III

Die Bindung zwischen dem aromatischen Kern und der Seitenkette C_7 ist nicht hydrolysierbar: Trimethyl-spaltsäure kann nach Erhitzen mit konz. Salzsäure oder Behandeln mit 60-proc. Schwefelsäure oder mit 50-proc. Natronlauge unverändert wiedergewonnen werden.

Ein Abbau der Spaltsäure oder Trimethyl-spaltsäure analog dem Abbau des Colchicins[8]) mit alkalischer Permanganat-lösung zur Trimethoxy-phthalsäure ist uns nicht gelungen, wie überhaupt bei der Oxydation in alkalischem Medium keine Zwischenprodukte zwischen Trimethyl-spaltsäure und Oxalsäure gefaßt werden konnten. Offenbar werden die zunächst entstehenden Abbaustufen schneller weiteroxydiert, als sie entstehen.

Dagegen gelingt der oxydative Abbau der Trimethylspaltsäure mit Kalium-permanganat in stark schwefelsaurer Lösung bei 0^0 recht glatt. Der aromatische Ring wird abgebaut und es entsteht eine kristallisierte Verbindung $C_8H_8O_8$. Sie enthält alle C-Atome der Seitenkette, vermehrt um ein C-Atom aus dem Benzolring.

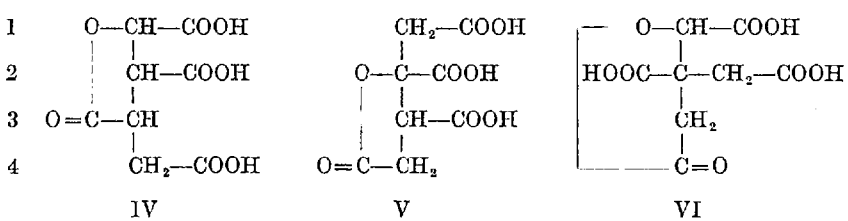
Die Verbindung $C_8H_8O_8$ (Schmp. 207^0, $[\alpha] = +105^0$) ist eine Tricarbonsäure. Aber auch sie enthält eine vierte Carboxylgruppe, die mit einer Hydroxylgruppe zum Lacton geschlossen ist. Auch dieses Lacton ist recht stabil. Man muß die Säure $C_8H_8O_8$ mit n/10-, oder besser mit n-Natronlauge einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzen, um bei der Rücktitration mit Säure einen Laugenverbrauch zu erhalten, der 4 Carboxylgruppen entspricht. Doch ist diese Tetranatriumsalz-lösung — im Gegensatz zur Lösung des

[7]) Bull. [3] **29**, 1177 (1903).
[8]) A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. **1911**, 1.

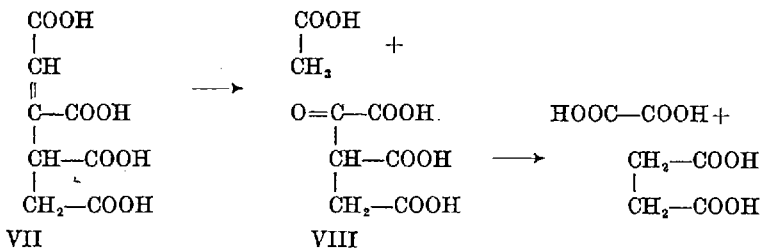
Tetranatriumsalzes der Trimethyl-spaltsäure — beständig. Man erhält aus ihr das kristallisierte Tetranatriumsalz $C_8H_6O_9Na_4$ ($[\alpha] = -5^0$). Es ist das Tetranatriumsalz einer Butanol-tetracarbonsäure $C_8H_{10}O_9$, die in freier Form zu isolieren nicht gelingt, weil sie sofort nach Freisetzen den Lactonring schließt.

Die Säure $C_8H_8O_8$ ergibt mit Diazomethan den besonders schön kristallisierenden Triester $C_{11}H_{14}O_8$. Vom Triester gelangt man durch Einwirkung von methanolischem Ammoniak in der Hauptsache zum kristallisierten Tetra-amid $C_8H_{14}O_5N_4$, aus dessen Mutterlauge das ebenfalls kristallisierte Monolacton-triamid $C_8H_{11}O_5N_3$ erhalten wird.

Zur Beurteilung der Konstitution der Säure $C_8H_8O_8$ ist zuerst die Beobachtung von großer Bedeutung, daß diese Verbindung sehr stabil ist. Wir haben den Triester mit Salzsäure verseift und auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft, ohne daß CO_2 abgespalten wurde. Oder wir haben die Säure 1 Stunde lang mit konz. und 3 Stunden mit 50-proc. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt, ohne daß sie sich veränderte. Schließlich wurde sie in Methyl-anilin langsam auf 180° erhitzt, wobei sie kein CO_2 verlor. Wir können deshalb alle Konstitutionen ausschließen, die 2 Carboxylgruppen an einem C-Atom gebunden („Malonsäurestellung") enthalten. Es verbleiben für die Säure $C_8H_8O_8$ somit noch die folgenden 3 Konstitutionen (IV, V, VI), zwischen denen entschieden werden muß.

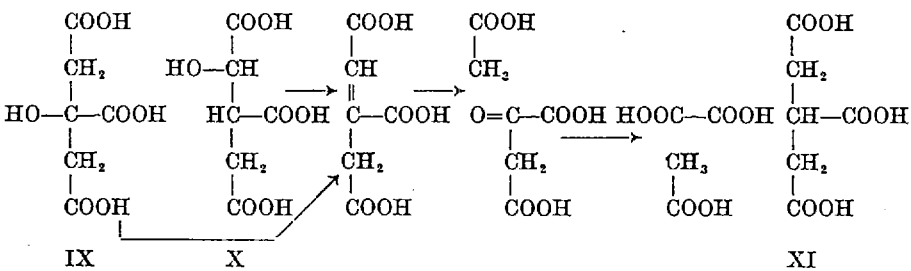


Wird die Säure $C_8H_8O_8$ (oder der Triester) mit konz. Kalilauge unter Bedingungen behandelt, die einer Kalischmelze nahekommen, so werden neben Essigsäure 70 Proc. eines Mols Oxalsäure und 65 Proc. eines Mols Bernsteinsäure erhalten. Aus der (verzweigten) Formel VI lassen sich diese Spaltstücke nicht erklären. Unter Zugrundelegung der Formel IV stellen wir uns den Abbau so vor, daß nach der Lactonöffnung zuerst 1 Mol Wasser abgespalten wird (VII), dann Hydrolyse zu Essigsäure und Oxalbernsteinsäure (VIII) eintritt und diese schließlich durch „Säurespaltung" zu Oxalsäure und Bernsteinsäure zerlegt wird.



VII VIII

Denselben Mechanismus mit den gleichen Zwischenstufen kann man auch auf Formel V anwenden. Daß Zitronensäure (IX) bei dieser Behandlung 1 Mol Oxalsäure und 2 Mole Essigsäure ergibt, ist bekannt. Aus Iso-zitronensäure (X) erhielten wir 0,73 Mole Oxalsäure und 1,74 Mole Essigsäure[9]). Tricarballylsäure (XI) wird unter diesen Bedingungen nicht angegriffen und β-Oxy-buttersäure liefert, ähnlich wie Crotonsäure, etwa 2 Mole Essigsäure[10]).



IX X XI

Das Verhalten bei der Kalischmelze gestattet also keine Entscheidung zwischen den Formeln IV und V, schließt aber Formel VI aus.

Da eine Verbindung der Formel IV 3 asymmetrische Zentren enthält und demzufolge in 4 Racematen zu erwarten ist, deren Trennung in die 8 Antipoden schwierig sein muß, ist ein direkter Konstitutionsbeweis durch Synthese dieser Verbindung zweifellos langwierig. Denn um die Identität einer synthetischen Verbindung mit der natürlichen festzustellen, müssen die physikalischen Daten zur Übereinstimmung gebracht werden, was eine Trennung der zu synthetisierenden Verbindung zur Voraussetzung hat. Deshalb haben wir zunächst Verbindung V synthetisiert[11]), in der Erwartung,

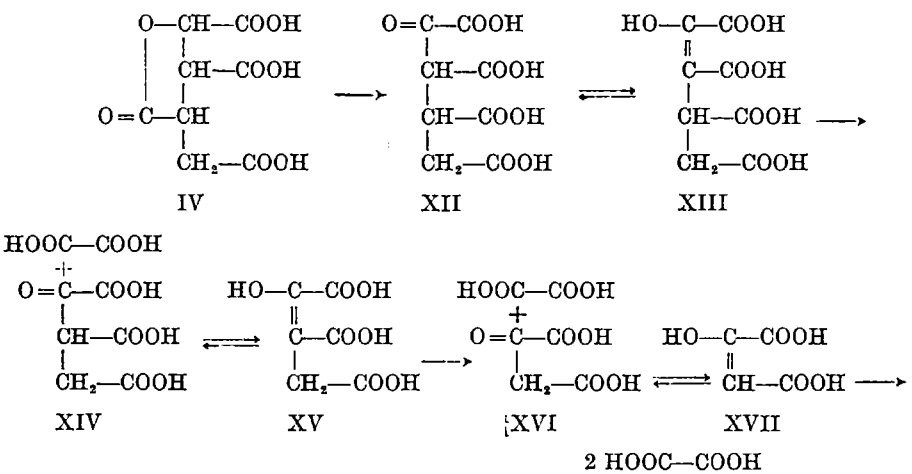
[9]) Vgl. auch E. K. Nelson, Am. Soc. 47, 568 (1925).

[10]) Wir ziehen diese Formulierung einer primären Wasserabspaltung unter Ausbildung einer Doppelbindung der Formulierung einer „Aldolspaltung" vor. Iso-zitronensäure z. B. würde bei einer Aldolspaltung Glyoxylsäure (d. h. Glykolsäure und Oxalsäure) und Bernsteinsäure erwarten lassen.

[11]) Über die Synthese der Butanol-(2)-tetra-carbonsäure-(1,2,3,4) wird demnächst berichtet.

daß sie von unserer Abbau-säure verschieden sei, und daß diese Verschiedenheit aus dem chemischen Verhalten belegt werden könne.

In der Tat ist die synthetische Säure V in ihrem chemischen Verhalten deutlich verschieden von der Säure $C_8H_8O_8$ aus Spaltsäure. Während diese bei der alkalischen Oxydation mit Kalium-permanganat 2,58 Mole Oxalsäure lieferte, ergab die Säure V nur 0,32 Mole Oxalsäure. Wir nehmen an, daß die Reaktion bei Verbindung IV über die Zwischenstufen XII bis XVII vollständig zu 4 Molen Oxalsäure führt.



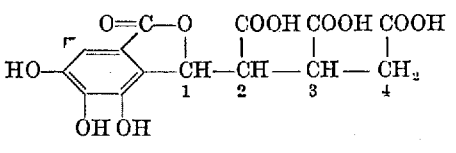
Aus Äpfelsäure erhielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen 1,7 Mole (85% d. Th.), aus Oxalessigsäure (XVI) 1,8 Mole (90% d. Th.) an Oxalsäure. Wir können also beim Abbau unserer Säure in der ersten Stufe mit 85%, in den beiden folgenden Stufen mit je 90% Ausbeute rechnen und etwa 69% von 4 Molen, das sind 2,75 Mole Oxalsäure erwarten, so daß die gefundenen 2,58 Mole erkennen lassen, daß der Abbau tatsächlich im Ergebnis der obigen Formulierung entspricht.

Die synthetische Verbindung V wird sehr viel träger von Permanganat angegriffen. Sie verhält sich in dieser Hinsicht ganz wie Zitronensäure. Bei der Oxydation unter den gleichen Bedingungen erhält man aus Zitronensäure 0,24 Mole, aus Iso-zitronensäure 2,32 (ganz entsprechend der Verlustberechnung) Mole Oxalsäure. (Natriumoxalat verbraucht unter den angewandten Bedingungen kein Permanganat.)

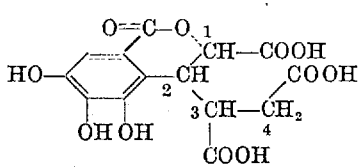
Da die Formeln IV und V denen der Iso-zitronensäure (X) und Zitronensäure (IX) weitgehend analog sind, und die Verbindungen dasselbe unterschiedliche Verhalten gegen Permanganat zeigen

wie das Vergleichspaar, können wir Formel V ausschließen und unserer Säure $C_8H_8O_8$ die Konstitution IV eines n-Butanol (1)-tetracarbonsäure (1,2,3,4)-lactons zuerteilen. Einen Hinweis zugunsten der Formel IV hatten wir übrigens schon dadurch erhalten, daß der positive Ausfall der Salpeter-chromsäure-Reaktion nach Fearon und Mitchell (vgl. exp. Teil II, 2) beim Tetra-natrium-salz unserer Abbausäure $C_8H_{10}O_9$ auf das Vorliegen einer sekundären (nicht tertiären) Hydroxylgruppe hindeutete, wenn wir auch dieser Farbreaktion keine ausreichende Entscheidung zuerkennen.

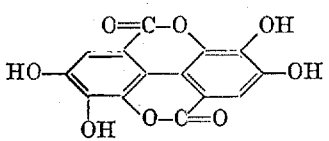
Wenn wir nun die Teilformel III ergänzen, müssen wir berücksichtigen, daß die OH-Gruppe am C-Atom 1 der Butanol-tetracarbonsäure mit der Carboxylgruppe des aromatischen Teils zum Lacton geschlossen sein muß, und daß eine Carboxylgruppe der Säure $C_8H_8O_8$ aus dem Benzolring stammt. Auch dann gibt es noch zwei, aber nur zwei Möglichkeiten, nämlich die Formeln XIX und XX. (In beiden Formeln sind die C-Atome der Seitenkette so beziffert, wie sie der Butanol-tetracarbonsäure IV zugehören.)



XIX



XX



XXI

Die Entscheidung zwischen den Formeln XIX und XX ergab der Abbau des Triamids der Trimethyl-spaltsäure mit Natriumhypochlorit in alkalischer Lösung. Wie zuerst R. A. Weermann[12]) und später Hirst und Mitarbeiter[13]) gezeigt haben, entsteht bei dieser Reaktion nur aus den Amiden von α-Oxysäuren Natriumcyanat, das mit Semicarbazid als Hydrazo-dicarbonamid isoliert werden kann. Diese Methode ist in der Zuckerchemie vielfach erprobt und bestätigt worden[14]). 2,4,6-Trimethyl-gluconsäureamid[15]) z. B., oder 2,4-Dimethyl-arabonsäure-amid[16]), beide mit

[12]) Rec. **37**, 16 (1917).

[13]) E. L. Hirst, E. G. V. Percival u. F. Smith, Nature (London) **131**, 617 (1933); R. G. Ault, W. N. Haworth u. E. L. Hirst, Chem. Soc. **1934**, 1722.

[14]) Vgl. O. Th. Schmidt u. H. Kraft, B. **74**, 35 (1941).

[15]) C. C. Barker, E. L. Hirst u. J. K. N. Jones, Chem. Soc. **1938**, 1695.

[16]) F. Smith, Chem. Soc. **1939**, 744.

freier β-ständiger Hydroxylgruppe, geben kein Cyanat. Wir erhielten beim Abbau unseres Triamids 0,83 Mole Cyanat, isoliert als Hydrazodicarbonamid. Das beweist eindeutig Formel XX, denn nur in ihr liegt — nach Öffnung des Lactonringes — eine α-Oxysäure vor.

Es ergibt sich nun ein überraschender Zusammenhang. Ellagsäure (XXI) besitzt die Formel $C_{14}H_6O_8$, Spaltsäure die Formel $C_{14}H_{12}O_{11}$. Die Differenz beträgt $3\,H_2O$, und die C-Atome der Spaltsäure haben die gleiche Anordnung wie die der Ellagsäure. Ein genetischer Zusammenhang der beiden Säuren miteinander oder vielleicht mit gemeinsamen Vorstufen erscheint uns sicher. Wir erwarten daher, daß Spaltsäure noch häufiger angetroffen werden wird, insbesondere da, wo Ellagsäure auftritt. Neben Gallussäure sind die beiden Säuren gemeinsam an ein Mol Glucose gebunden in der Chebulagsäure, die zuerst aus Myrobalanen[2]) und neuerdings auch aus Dividivi[1]), also einem völlig verschiedenen Pflanzenmaterial, isoliert worden ist.

Beschreibung der Versuche

I. Trimethyl- und Hexamethyl-spaltsäure

Trimethyl- und Hexamethyl-spaltsäure haben wir aus Myrobalanen-Extrakten direkt dargestellt, ohne Chebulinsäure oder Chebulagsäure zu isolieren. Über das angewandte Verfahren berichtet der eine von uns in der nachstehenden Abhandlung.

1. Tri-p-bromphenacylester und Tri-p-phenylphenacylester der Trimethyl-spaltsäure

398 mg Trimethyl-spaltsäure wurden mit 3,0 ccm n-NaOH neutralisiert und mit Wasser auf 9 ccm verdünnt. Zu dieser Lösung wurde die Lösung von 750 mg ω,p-Dibrom-acetophenon in 18 ccm Äthanol gegeben. Der anfänglich entstehende weiße Niederschlag löste sich beim Erwärmen auf. Es wurde 2 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht. Beim Erkalten schied sich ein farbloses Öl aus, das rasch zu feinen, glasigen Tröpfchen erstarrte. Zur Reinigung wurde aus heißem Äthanol mit Wasser umgefällt. Die Substanz löst sich gut in Aceton, Essigester, Benzol, Essiganhydrid, Eisessig und heißem Methanol und Äthanol, weniger gut in Äther und gar nicht in Wasser. Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{41}H_{33}O_{14}Br_3$ (989,42)	Ber.	C 49,77	H 3,36	OCH_3 9,41	Br 24,23
	Gef.	» 50,04	» 3,42	» 9,46	» 24,42

Analog wurde der Tri-p-phenylphenacylester der Trimethylspaltsäure dargestellt und ebenfalls in fast farblosen, glasigen Tröpfchen erhalten. Löslichkeitseigenschaften, Reinigung und Trocknung wie oben.

$C_{59}H_{48}O_{14}$ (980,97)	Ber.	C 72,23	H 4,93	OCH_3 9,49
	Gef.	» 71,96	» 5,00	» 9,49

2. Trimethyl-spaltsäure-triamid

4,6 g Hexamethyl-spaltsäure (OCH_3 = 42,29) wurden in 30 ccm bei —10° gesättigter methanolischer Ammoniak-lösung gelöst und verschlossen 2 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurden 30 ccm n-Propanol zugefügt und

$2^1/_2$ Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückflußkühlung gekocht. Noch während des Erhitzens begann die Kristallisation. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt und mit Alkohol und Äther nachgewaschen. Aus der Mutterlauge ließ sich nach erneutem Erhitzen und Einengen noch weitere kristallisierte Substanz gewinnen. Gesamtausbeute 1,85 g. Das Triamid läßt sich gut aus heißem Wasser, Alkohol oder Alkohol/Wasser umkristallisieren und bildet farblose, schön ausgebildete, große Prismen, die bei 257° u. Zers. schmelzen[17]). Mit Nesslers Reagens reagiert die Verbindung erst nach Stunden.

$C_{17}H_{21}O_8N_3$ (395,36)	Ber.	C 51,64	H 5,33	N 10,63	OCH_3 23,55
	Gef.	» 51,56	» 5,43	» 10,50	» 23,58

Von einer Spaltsäure $C_{14}H_{14}O_{11}$ würde sich ein Triamid $C_{17}H_{23}O_6N_3$ mit 5,84% H ableiten.

$[\alpha]_D^{20} = +48{,}7 \pm 3{,}0°$ (Wasser, c = 1,9, 20 Min. n. Aufl.).

3. Hexamethyl-spaltsäure

Eine Trimethyl-spaltsäure von der spez. Drehung +37,7° (Wasser) und 23,52% Methoxylgehalt wurde in wenig Aceton gelöst und in der Kälte mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung versetzt. Nach einer Stunde wurde das unverbrauchte Diazomethan mit den Lösungsmitteln abdestilliert und der zurückbleibende Syrup im Hochvakuum destilliert. Die Substanz geht praktisch vollständig bei 202—204° und 0,01 mm (Badtemp. 215—218°) über und bildet einen gelben, harten und nicht hygroskopischen Syrup.

Von einer Spaltsäure $C_{14}H_{14}O_{11}$ würde sich eine Hexamethyl-spaltsäure der Formel $C_{20}H_{26}O_{11}$ ableiten; die gefundenen Analysenwerte stimmen besser mit $C_{20}H_{24}O_{11}$ überein, was einer Spaltsäure-Formel $C_{14}H_{12}O_{11}$ entspricht.

$C_{20}H_{26}O_{11}$ (442,4)	Ber.	C 54,29	H 5,92	OCH_3 42,09	
$C_{20}H_{24}O_{11}$ (440,4)	»	» 54,54	» 5,49	» 42,28	
	Gef.	» 54,36	» 5,57	» 42,32	

$[\alpha]_D^{20} = +49{,}3 \pm 0{,}8°$ (Methanol, c = 2,3).

Aktiver Wasserstoff nach Zerewitinoff wurde in 3 Bestimmungen zu 0,079, 0,078 und 0,085% gefunden, wobei die Methan-Entwicklung ungewöhnlich langsam mit immer weiter abnehmender Geschwindigkeit erfolgte. Ablesung jeweils nach einer halben Stunde; Lösungsmittel Dioxan. 1 Aktiver Wasserstoff würde 0,229% entsprechen.

4. Titration der Trimethyl-spaltsäure

1,037 g Trimethyl-spaltsäure ($[\alpha] = +38{,}0°$, $OCH_3 = 23{,}61\%$) wurden mit 10,00 ccm 2n-NaOH versetzt und verschlossen 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde heiß zurücktitriert (Phenolphthalein), wobei 9,80 ccm n-HCl verbraucht wurden. Die Trimethyl-spaltsäure hatte somit 10,2 ccm n-NaOH verbraucht.

Wurde die zu Ende titrierte (farblose) Lösung auf dem Wasserbad weiter erwärmt, so trat wieder starke Rotfärbung auf, die beim Abkühlen nicht verschwand. Nach Neutralisieren mit n-HCl und weiterem Erhitzen wiederholte sich dieser Vorgang viermal. So entstand ein Mehrverbrauch von insgesamt 2,25 (0,65+0,65+0,55+0,30+0,10) ccm HCl. Somit errechnet sich jetzt der Alkali-Verbrauch der Trimethyl-spaltsäure auf 7,95 ccm n-NaOH.

$C_{17}H_{18}O_{11}$ (398,3)	Ber.	4,00 COOH und 3,00 COOH
	Gef.	3,93 » » 3,06 »

[17]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Durch Ansäuern mit Schwefelsäure und Ätherextraktion wurde die so behandelte Trimethyl-spaltsäure unverändert zurückgewonnen:

$[\alpha] = +37{,}8°$, $OCH_3 = 23{,}22\%$.

5. Tetranatrium-salz der Trimethyl-spaltsäure

1,20 g Trimethyl-spaltsäure werden mit 15 ccm 2n-NaOH versetzt und $2^1/_2$ Stunden verschlossen auf dem Wasserbad erhitzt. Mit viel Methanol oder Äthanol wird ein farbloser, zäher Syrup ausgefällt, der auch durch öfteres Auskneten mit frischem Alkohol nicht fest wird. Unter Aceton läßt er sich jedoch zu einem feinen, weißen Pulver verreiben, das abgesaugt und mit Aceton gewaschen wird. Das Salz ist hygroskopisch und wird zur Analyse bei 100° i. V. über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 1,45 g.

$C_{17}H_{16}O_{12}Na_4$ (504,3)	Ber.	C 40,49	H 3,20	OCH_3 18,47	Na 18,24
	Gef.	» 40,43	» 3,40	» 18,21	» 18,13

1,0 g dieses Salzes wurde mit Salzsäure zerlegt und die Lösung im Apparat ausgeäthert. Dabei wurden 0,65 g unveränderte Trimethyl-spaltsäure ($[\alpha] = +38{,}3°$, $OCH_3 = 23{,}61\%$) erhalten.

II. Oxydation der Trimethyl-spaltsäure mit Kaliumpermanganat

1. n-Butanol (1)-tetracarbonsäure (1,2,3,4)-lacton-trimethylester (entspr. IV)

4,0 g Trimethyl-spaltsäure werden in 60 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung in Kältemischung mit 40 ccm conc. Schwefelsäure versetzt. Unter weiterer Kühlung, wobei die Temperatur nicht über 0° ansteigen soll, werden im Verlauf von etwa 10 Stunden insgesamt 220 ccm n-$KMnO_4$-Lösung (11 Äquivalente Sauerstoff) und weitere 60 ccm conc. Schwefelsäure zugegeben. Während des ganzen Vorgangs wird mechanisch gerührt. Völlige Entfärbung des Permanganats tritt erst beim Stehen über Nacht ein. Die hellgelbe Lösung wird nun 4 Tage lang im Schacherl-Apparat ausgeäthert. Zur Entfernung der in den Extrakt übergegangenen Schwefelsäure wird dieser eingedampft, der Rückstand in 25 ccm Wasser gelöst und noch einmal 2 Tage lang mit Äther extrahiert. Nun wird dieser Extrakt mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 30 Minuten wird der Überschuß an Diazomethan mit dem Äther abdestilliert und der gelbe, syrupöse Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 150—154° (Bad 160—168°) und 0,02 mm geht 1 g eines gelben Syrups über, der 34,16% Methoxyl enthält und $+73{,}8°$ (in Methanol) dreht[18]). Bei nochmaliger Hochvakuum-Destillation geht die Substanz fast farblos über und kristallisiert beim Anreiben weitgehend durch. Durch Auflegen auf Ton und vorsichtiges Auftropfen von Benzol wird der anhaftende Syrup entfernt. So wurden 750 mg farbloser Kristalle erhalten, die sich gut aus heißem Wasser, aus Aceton/Wasser oder aus Benzol/Cyclohexan umkristallisieren lassen.

Der Triester bildet farblose Nadeln oder breitflächige, abgeschnittene Dreiecke, die bei 81—82° schmelzen und bei 150—153°/0,02 mm sieden. Er ist leicht

[18]) Einen Syrup von gleichen Eigenschaften ($[\alpha] = +76{,}9°$, $OCH_3 = 34{,}06\%$) erhielten wir, wenn wir freie Spaltsäure mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung bei 0° oxydierten und ebenso aufarbeiteten. Die Drehung von $+76{,}9°$, verglichen mit der Drehung des krystallisierten Triesters ($+117{,}5°$), läßt es möglich erscheinen, daß zwei Lactone mit verschiedener Ringweite entstehen, von denen bis jetzt nur das eine kristallisiert erhalten worden ist.

löslich in kaltem Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Chloroform, Benzol, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan und Pyridin; in der Hitze löst er sich in Wasser und Cyclohexan.

Zur Analyse wurde bei 56° und 0,3 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{11}H_{14}O_8$ (274,22)	Ber.	C 48,18	H 5,15	OCH_3 33,98
	Gef.	» 48,20	» 5,16	» 34,11

Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff (in Dioxan) verlief negativ.

$[\alpha]_D^{20} = +117{,}5 \pm 0{,}9°$ (Methanol, c = 2,2).

Quantitative Verseifung des Triesters. 0,1338 g wurden mit 4 ccm n-NaOH versetzt und 2 Stunden verschlossen auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wurde in der Wärme mit 21,0 ccm n/10-H_2SO_4 (Phenolphthalein) zurücktitriert. Der Verbrauch von 19 ccm n/10-NaOH entspricht 3,92 Carboxylgruppen.

Eine analoge Behandlung von 0,0665 g Triester mit n/10-NaOH zeigte nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad einen Verbrauch von 8,0 ccm n/10-NaOH (3,3 —CO_2H), nach weiteren 3 Stunden einen Verbrauch von 9,2 ccm NaOH (3,8 —CO_2H).

2. n-Butanol (1)-tetracarbonsäure (1,2,3,4)-lacton (IV)

Natriumsalz. 0,1337 g Triester wurden mit 4 ccm 2n-NaOH verschlossen 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die Substanz rasch in Lösung ging. Noch heiß wurde mit Methanol das Natriumsalz in quantitativer Ausbeute gefällt. Es wurde abgesaugt, mit viel Methanol gewaschen, in wenig Wasser gelöst und noch einmal mit heißem Methanol gefällt. Weißes, kristallines, hygroskopisches Pulver.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_6O_9Na_4$ (338,12)	Ber.	C 28,42	H 1,79	Na 27,21
	Gef.	» 28,26	» 1,92	» 27,13

$[\alpha]_D^{20} = -4{,}9 \pm 1°$ (Wasser, c = 1).

Die Lösung des Tetra-natrium-salzes reagiert neutral und ergibt mit Lösungen von Bleiacetat, Bariumchlorid und Silbernitrat, nicht aber von Calciumchlorid oder Kupfersulfat, weiße, flockige Fällungen.

Säure. 0,900 g Natriumsalz wurden in überschüssiger 1n-HCl gelöst und im Apparat erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieben 0,55 g farbloser Syrups, der im Exsiccator bald in zu Rosetten vereinigten Nädelchen durchkristallisierte. Die Säure schmilzt unscharf bei 200—207° u. Zers. Sie ist hygroskopisch und löst sich leicht in Wasser, Alkohol, Aceton und Essigester, schwerer in Eisessig und Äther.

Zur Analyse wurde bei 90° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_8O_8$ (232,14)	Ber.	C 41,39	H 3,47
	Gef.	» 41,31	» 3,51

$[\alpha]_D^{20} = +104{,}9 \pm 0{,}7°$ (Wasser, c = 3, nach 15 Min.).

Die Drehung sank unter teilweiser Lacton-Öffnung sehr langsam; nach 3 Tagen betrug sie +97,1°, nach 5 Tagen +92,5°, nach 12 Tagen +86,6°, nach 14, 15 und 16 Tagen 85,9°.

Zur Prüfung auf Abspaltbarkeit von Carboxylgruppen wurde die Säure 1 Stunde mit conc. Schwefelsäure und 3 Stunden mit 50-proc. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erhitzt. Es wurde keine Gasentwicklung und keine Verfärbung beobachtet und die Substanz unverändert wiedergewonnen. Ferner wurde die Säure in Methylanilin langsam auf 186° erhitzt; es trat keine CO_2-Entwicklung ein.

Nach Fearon und Mitchell[19]) geben primäre und sekundäre Carbinole mit einer Bichromat enthaltenden Salpetersäure eine blaue bis blau-violette Färbung, die bei tertiären Carbinolen ausbleibt. Unser Tetranatriumsalz reagierte positiv, während das Butanol-tetracarbonsäure-lacton keine Farbreaktion lieferte.

3. Butanoltetracarbonsäure-tetraamid und Butanoltetracarbonsäure-triamid-lacton

0,438 g Trimethylester wurden in 15 ccm bei —10° gesättigtem methanolischen Ammoniak gelöst. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur setzte Kristallisation ein, die sich aber nur sehr langsam vermehrte. Es wurde 4 Tage verschlossen bei Zimmertemperatur und 1 Tag im Eisschrank aufbewahrt. Die abgeschiedenen, farblosen Kristalle wurden von der gelb gewordenen Lösung abgetrennt und mit Methanol und Äthanol gewaschen. Ausbeute 0,1 g. Zur Reinigung wurde aus 45-proc. Äthanol umkristallisiert.

Das Tetraamid bildet farblose, sechseckige Blättchen, die bei 211° (Zers.) schmelzen. Es löst sich in der Wärme leicht in Wasser oder wäßrigem Alkohol, schwer in Akohol, gar nicht in Äther.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{14}O_5N_4$ (246,22)	Ber.	C 39,02	H 5,73	N 22,76
	Gef.	» 39,22	» 5,62	» 22,65

Die gelbe, methanolische Mutterlauge des Tetraamids wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht und anschließend etwas eingeengt. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank wurde das rohe Kristallisat (0,1 g) abgesaugt, mit viel Methanol gewaschen und aus 80-proc. Äthanol umkristallisiert. Das Triamid bildet weiße Nadeln, die bei 216° (Zers.) schmelzen. Es löst sich verhältnismäßig leicht in Wasser, schwer in Methanol und Äthanol.

Zur Analyse wurde bei 80° und 0,2 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_8H_{11}O_5N_3$ (229,19)	Ber.	C 41,92	H 4,84	N 18,34
	Gef.	» 41,97	» 4,75	» 18,37

III. Kalischmelze des Lactons (IV), der Iso-zitronensäure (X), der Tricarballylsäure (XI) und der β-Oxybuttersäure

Butanol(1)-tetracarbonsäure-lacton. 1,01 g Trimethylester wurden unter geringem Erwärmen in einer Mischung von 5 g KOH und 5 ccm Wasser gelöst. Die Temperatur wurde dann in der ersten halben Stunde auf 100°, in der zweiten auf 180° und in der dritten auf 210—220° gebracht. Als Reaktionsgefäß diente ein mit einem Uhrglas bedeckter Tiegel. Nach Erkalten wurde in wenig Wasser gelöst, mit 4n-Schwefelsäure angesäuert und im Schacherl-Apparat erschöpfend ausgeäthert. Im ätherischen Extrakt schieden sich noch während des Ausätherns feine, weiße Kristalle aus. Nach Abdampfen des Äthers wurde der stark nach Essigsäure riechende Rückstand in Aceton aufgenommen und mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung methyliert. Die Lösungsmittel wurden bis 80° abdestilliert. Aus diesem Destillat wurde durch alkalische Verseifung und Überdestillieren der freigemachten Säure 0,095 g (etwa 43% d. Th.) Essigsäure durch Titration erfaßt. Der Rest der Methylierungsprodukte, ein gelbliches Öl, wurde bei 15 mm Druck weiterdestilliert. Bei einer Badtemperatur von 60—85° gingen 0,3 g (= 70% d. Th.) Oxalsäure-dimethylester über; große, weiße

[19]) The Analyst **57**, 372 (1932).

Kristalle vom Schmp. 53° (OCH_3 gef. 52,52, ber. 52,56). Sodann ging bei einer Innentemperatur von 83—85° 0,35 g (= 65% d. Th.) Bernsteinsäure-dimethylester über.

$C_8H_{10}O_4$ (146,14)	Ber.	C 49,31	H 6,90	OCH_3 42,47
	Gef.	» 49,26	» 6,90	» 42,32

Bernsteinsäure-diamid Schmp. 258°.

$C_4H_8O_2N_2$ (116,12)	Ber.	C 41,37	H 6,94	N 24,13
	Gef.	» 41,59	» 6,64	» 24,20

Iso-zitronensäure. 1,70 g Iso-zitronensäure-lacton[20]) (Schmp. 162—163°) wurden in einer Lösung von 7,5 g KOH in 7,5 ccm Wasser gelöst. Erhitzungsdauer und Temperatur wie oben. Nach Erkalten wurde in wenig Wasser gelöst, mit 4n-Schwefelsäure angesäuert und im Apparat mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde bis zu einer Badtemperatur von 45° eingeengt. Der Rückstand, der stechend nach Essigsäure roch, wurde dreimal mit je 50 ccm Wasser i. V. eingedampft. Die vereinigten Destillate verbrauchten bei der Titration 17 ccm n-NaOH, welche 1,02 g (= 87% d. Th.) Essigsäure entsprechen.

Der kristallisierte Rückstand der Vakuumdestillation wurde in 40 ccm warmem Wasser gelöst, mit ein paar Tropfen Eisessig, 2 ccm 20-proc. Natriumacetatlösung und in der Hitze mit Calciumchlorid-lösung versetzt. Dabei wurden 1,042 g (= 73% d. Th.) Calciumoxalat ($+1H_2O$) erhalten.

Tricarballylsäure. 1,20 g Tricarballylsäure (Schmp. 164°) wurden in einem Gemisch von 5 g KOH und 5 ccm Wasser wie oben angegeben, behandelt. Beim Aufarbeiten des ätherischen Extraktes blieb ein farbloser Syrup zurück, der nach Animpfen sofort kristallisierte. Nach Abpressen auf Ton und Trocknen wurden 90% des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen. Oxalsäure trat nicht auf.

β-Oxybuttersäure. 2,0 g β-Oxybuttersäure (Sdp. 117—118°/0,5 mm) wurden in 7,5 g KOH+7,5 g Wasser ebenso erhitzt wie die vorigen Substanzen. Während des Erhitzens trat kein Geruch nach Acetaldehyd auf. Beim Aufarbeiten wurde der Äther-Extrakt bei einer Badtemperatur bis 45° eingedampft. Die zurückbleibende, stechend riechende Flüssigkeit, die keine Oxalsäure-reaktion zeigte, wurde mit Wasser i. V. überdestilliert. Das Destillat verbrauchte 35 ccm n-NaOH welche Menge 2,1 g (= 91% d. Th.) Essigsäure entspricht.

IV. Oxydationen mit alkalischer Permanganat-lösung

Butanol(1)-tetracarbonsäure-lacton. 0,200 g des Trimethylesters (Schmp. 81 bis 82°) wurden mit 5 ccm n-NaOH versetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Die dabei weitgehend eingeengte Lösung wurde dann bei Raumtemperatur mit 10 ccm n-NaOH und 20 ccm (ber. 19,3 ccm) n-$KMnO_4$-Lösung versetzt. Nach 10-stündigem Stehen wurden nochmals 5 ccm n-NaOH zugefügt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde der Überschuß an Permanganat mit einigen Tropfen Methanol reduziert, vom Braunstein abfiltriert und dieser gut mit heißem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit Eisessig angesäuert und in der Hitze mit Calciumchlorid-lösung in geringem Überschuß versetzt. Das ausgeschiedene Calciumoxalat wurde nach einigen Stunden abgesaugt, mit 10 ccm Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet. Ausbeute 0,274 g $CaC_2O_4 \cdot 1H_2O$. Es wurde in verd. Schwefelsäure gelöst und verbrauchte 33,7 (ber. 33,81) ccm n/10-$KMnO_4$-lösung. Die gefundene Menge Oxalsäure entspricht 2,58 Molen (= 65% von 4 Molen).

Butanol(2)-tetracarbonsäure-lacton. 0,200 g Trimethylester[11]) ergaben unter genau den gleichen Bedingungen 0,034 g $CaC_2O_4 \cdot 1H_2O$ (= 0,32 Mole).

[20]) E. K. Nelson, Am. Soc. 52, 2928 (1930).

Iso-zitronensäure. 0,200 g Iso-zitronensäure-lacton[20]) wurden mit 25 ccm n-NaOH $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und nach Erkalten mit 23 ccm (ber. 22,8) n-$KMnO_4$-lösung oxydiert. Ausbeute: 0,3903 g $CaC_2O_4 \cdot 1\,H_2O$ (77% von 3 Molen).

Zitronensäure. 0,203 g Zitronensäure ergaben unter denselben Bedingungen 0,034 g $CaC_2O_4 \cdot 1\,H_2O$ (= 0,24 Mole).

Äpfelsäure. 0,202 g Äpfelsäure wurden in 25 ccm n-NaOH gelöst und mit 20 ccm (ber. 19,8) n-$KMnO_4$-lösung oxydiert. Es wurden 0,3745 g $CaC_2O_4 \cdot 1\,H_2O$ (85% von 2 Molen) erhalten.

Oxalessigsäure. 0,503 g Oxalessigsäure-dimethylester (Schmp. 73°) wurden in 10 ccm n-NaOH gelöst und nach Zugabe von weiteren 10 ccm n-NaOH mit 55 ccm (ber. 51,8) n-$KMnO_4$-lösung oxydiert. Die Ausbeute an Oxalat betrug 0,826 g (90% von 2 Molen).

Oxalsäure. 0,149 g Natrium-oxalat (E. Merck, p. A.) wurden in 22 ccm n-NaOH mit 10 ccm n-$KMnO_4$-lösung versetzt und wie in den voranstehenden Versuchen behandelt. Die Ausbeute an Oxalat betrug 0,214 g (100% d. Th.).

V. Abbau des Trimethyl-spaltsäure-triamids nach Weermann

1,186 g Trimethyl-spaltsäure-triamid (3 mM) wurden mit einem Gemisch von 20 ccm Hypochlorit-lösung (enthaltend 0,880 g NaOCl, ber. 0,670 g) und 10 ccm 2n-NaOH übergossen. Innerhalb $^1/_2$ Stunde trat bei häufigem Umschütteln völlige Lösung ein. Nun wurde noch 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt (zur Lactonöffnung), darauf abgekühlt. Der Überschuß an Hypochlorit wurde mit wenig festem Natriumthiosulfat entfernt, dann wurde mit einigen Tropfen Eisessig neutralisiert. Zu dieser Lösung wurden 2 g Natriumacetat und 1,5 g Semicarbazid-chlorhydrat gegeben. Die klare Lösung trübte sich nach 2 Minuten unter Abscheidung von Hydrazodicarbonamid. Ausbeute 0,298 g (83% d. Th.), Schmp. (aus Wasser) 258°, Mischschmp. mit Vergleichspräparat 258°.

Über den Gehalt der Myrobalanen an Spaltsäure und die Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus Myrobalanen

VI. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Walter Mayer*

Die zur Konstitutionsaufklärung[1]) benötigten größeren Mengen an freier oder methylierter Spaltsäure, die nach den bisherigen Vorschriften[2,3]) nur mühsam und verlustreich gewonnen werden konnten, veranlaßten die Suche nach einer ergiebigeren und leichteren Darstellungsweise. Der von uns früher beschrittene Weg der Hydrolyse von Methylochebulinsäure[3]) lieferte eine Trimethylspaltsäure, deren spez. Drehung schwankende, aber immer zu

[1]) V. Mitteilung voranstehend.
[2]) K. Freudenberg und B. Fick, B. 53, 1728 (1920).
[3]) O. Th. Schmidt, M. Heintzeler und W. Mayer, B. 80, 510 (1947).

niedrige Werte aufwies. Die Hauptkriterien für Reinheit und Einheitlichkeit bei diesen amorphen Substanzen sind aber ihre optischen Eigenschaften. Es scheint so, als ob die Spaltsäure beim alkalischen Ablösen aus dem Molekülverband der Methylochebulinsäure zum mindesten eine sterische Veränderung erleide.

Aus diesem Grunde wurde auf diese Darstellungsweise verzichtet. Zur Umgehung der verlustreichen und experimentell nicht ganz einfachen Gewinnung der Spaltsäure über ihr kristallisiertes Thalliumsalz wurde nach der Autolyse einer wäßrigen Lösung von Chebulinsäure eine Trennung der Spaltstücke durch folgende Extraktionsverfahren erreicht. Die Gallussäure wird durch kontinuierliches Ausäthern entzogen, wobei man, um Verluste an Spaltsäure zu vermeiden, die Lösung nicht zu konzentriert einsetzen darf. Diese wird anschließend mit Natrium-hydrogen-carbonat auf p_H 6 gebracht und im Schacherl-Apparat mit Essigester ausgezogen. Der Essigester-extrakt enthält die Digalloyl-glucose, die so in guter Ausbeute erhalten wird. Die wäßrige Lösung wird dann angesäuert und erneut mit Essigester extrahiert. Dieser Extrakt enthält nun die gesamte Spaltsäure neben wenig dunkelgefärbten Kondensationsprodukten und geringen Mengen der unvermeidlichen Gallussäure, welche vermutlich sekundär aus einer nachfolgenden allmählichen Hydrolyse der Digalloyl-glucose entstanden ist.

Zur Reinigung wird mit Diazomethan methyliert und — ohne die Hexamethyl-spaltsäure zu isolieren — gleich verseift. Der wäßrigen Lösung werden durch kontinuierliche Extraktion mit Chloroform alle färbenden Bestandteile und die mitgeführte Trimethylgallussäure entzogen. Nun gewinnt man durch Extraktion mit Äther die Trimethyl-spaltsäure, die in allen Eigenschaften mit der über das kristallisierte Thalliumsalz dargestellten Trimethyl-spaltsäure[3]) übereinstimmt.

Aus der Diskrepanz zwischen dem Gesamtgerbstoff-gehalt der Myrobalanen, der zu 46% gefunden worden ist[4]), und der höchstens isolierbaren Menge von 11—12% Chebulinsäure war zu vermuten, daß noch weitere, vielleicht Spaltsäure tragende Gerbstoffe im wäßrigen Extrakt der Myrobalanen vorlagen. Die dann von O. Th. Schmidt und W. Nieswandt[5]) darin aufgefundene Chebulagsäure, welche ebenfalls Spaltsäure enthält, regte zu dem Versuch an, Myrobalanen-Extrakte ohne Isolierung kristallisierter Gerbstoffe einer entsprechenden Autolyse zu unterwerfen und nach Abtrennung der ausgeschiedenen Ellagsäure das oben beschriebene Extraktionsverfahren zur Trennung der Spaltstücke anzuwenden.

[4]) W. Nieswandt, Dissertation Heidelberg 1948.
[5]) A. 568, 165 (1950).

Dabei wurde ebenfalls Spaltsäure erhalten, die auf dieselbe Weise in Trimethyl-spaltsäure überführt und gereinigt wurde. 100 g Myrobalanenmehl liefern so über 10 g reine Trimethyl-spaltsäure. Abgesehen von geringerem Arbeits- und Zeitaufwand stellt diese Menge eine rund 10-fache Verbesserung der Ausbeute dar gegenüber der früheren Darstellungsweise über das Thallium-salz.

Diese Ergebnisse erlauben des weiteren eine interessante Feststellung. Aus 100 g Myrobalanen konnten bisher insgesamt 14 g Chebulin- und Chebulagsäure gewonnen werden. Diese Menge entspricht einem theoretischen Betrag von 5,8 g Trimethyl-spaltsäure. Da nach dem eben beschriebenen Verfahren statt dessen aber über 10 g Trimethyl-spaltsäure erhalten werden, ist damit zu rechnen, daß eine weitaus größere Menge an Spaltsäure enthaltenden Gerbstoffen in den Myrobalanen enthalten sein muß, die sich der Isolierung bisher entzog.

I. Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus kristallisierter Chebulinsäure nach dem Extraktionsverfahren

25 g reine, kristallwasserfreie Chebulinsäure werden in 1 l Wasser gelöst und 24 Stunden am Rückfluß in gelindem Sieden gehalten, wobei die Lösung klar und hell bleibt. Anschließend wird i.V. auf etwa 100 ccm eingeengt und im Schacherl-Apparat 6 Stunden ausgeäthert. Der ätherische Extrakt liefert beim Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus wenig Wasser 4,1 g Gallussäure, das sind 93% eines Mols. Die ziemlich dunkel gewordene wäßrige Extraktionslösung wird mit annähernd 4,5 g Natrium-hydrogen-carbonat auf p_H 6 gebracht und darauf ebenfalls im Schacherl-Apparat 6 Stunden mit Essigester ausgezogen. Der Extrakt wird eingedampft, der zurückbleibende hellgelbe Syrup in wenig Wasser gelöst. Über Nacht kristallisieren 8,5 g reine Digalloyl-glucose aus (67,5% d. Th.). Die Extraktions-lösung wird nun mit ungefähr 35 ccm 2n-Schwefelsäure bis p_H 2 angesäuert und im gleichen Apparat 6 Stunden mit Essigester extrahiert. Nach Einengen des tiefbraunen Extraktes bleibt ein zäher, dunkler Syrup, der in Wasser gelöst nach kurzer Zeit unter Aufhellung einen braunen Niederschlag absetzt. Filtriert und eingedampft resultiert ein hellbrauner Syrup, der im wesentlichen aus Spaltsäure besteht.

Zur weiteren Reinigung wird in 100 ccm Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-lösung methyliert. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wird von einer geringen, dunklen Ausflockung filtriert und der Äther weggedampft. Zur Verseifung der Estergruppen wird nun 30 Minuten mit 50 ccm 2n-Natronlauge auf dem Wasserbad erhitzt, wobei das Methanol zum Schluß i. V. abdestilliert wird. Nach Ansäuern mit 53 ccm 2n-Schwefelsäure wird 4 Stunden in einem Perforator für schwere Lösungsmittel mit Chloroform extrahiert, wodurch alle dunklen Kondensationsprodukte und geringe Mengen von Trimethyl-gallussäure entfernt werden. Die dabei fast farblos gewordene, wäßrige Lösung liefert bei der anschließenden Extraktion mit Äther 9,4 g praktisch ungefärbte, reine Trimethyl-spaltsäure (90% d. Th.).

Zur Analyse wird mit Wasser mehrere Male zur Trockene gedampft, dann bei 56° und 0,3 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{17}H_{18}O_{11}$ (398,3) Ber. OCH_3 23,39 COOH 3,0
Gef. » 23,22 » 2,97

$[\alpha]_D^{20} = +37{,}4 \pm 0{,}6°$ (Wasser, c = 3,4).

Zur weiteren Identifizierung wurde mit Diazomethan in Hexamethyl-spaltsäure übergeführt. Diese Substanz stimmte ebenfalls in allen Eigenschaften mit der früher beschriebenen[3]) Hexamethyl-spaltsäure überein.

$C_{20}H_{24}O_{11}$ (440,4) Ber. C 54,54 H 5,49 OCH_3 42,28
Gef. » 54,36 » 5,57 » 42,32

$[\alpha]_D^{20} = +49{,}3 \pm 0{,}8°$ (Methanol, c = 2,3).

II. Darstellung der Trimethyl-spaltsäure aus Myrobalanen-Extrakt nach dem Extraktionsverfahren

120 g Myrobalanenmehl (mit 10% Feuchtigkeitsgehalt) werden mit $2^1/_4$ l Wasser/Aceton (1:1) innerhalb von 4 Stunden perkoliert. Das Perkolat wird durch Destillation weitgehend von Aceton befreit, wodurch sich das Volumen der Lösung auf ungefähr einen Liter verkleinert. Diese Lösung wird nun 24 Stunden am Rückfluß in schwachem Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen werden 5—6 g rohe, braungefärbte Ellagsäure abfiltriert. Das Filtrat wird i. V. auf ungefähr 300 ccm eingeengt und dann 12 Stunden mit Äther extrahiert. Der Extrakt ergibt beim Eindampfen 13—17 g eines gelben Syrups, aus dem durch Kristallisation 2—6 g Gallussäure gewonnen werden können. Die Extraktions-lösung wird nun i. V. auf etwa 150 ccm eingedampft und mit etwa 7,5 g Natriumhydrogen-carbonat auf p_H 6 gebracht. In einem Schacherl-Apparat wird nun 10 Stunden mit Essigester extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels resultieren 5—7,5 g eines orange-roten Syrups, der bei Kristallisationsversuchen nur geringe Mengen Digalloyl-glucose liefert. Die wäßrige Extraktions-lösung wird darauf mit 2n-Schwefelsäure auf p_H 2 gebracht und im Apparat erschöpfend mit Essigester extrahiert. Der Extrakt hinterläßt nach dem Eindampfen 25 g eines rotbraunen Syrups, der die Spaltsäure enthält.

Zur Reinigung wird in 100 ccm Methanol aufgenommen und mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung methyliert. Nach 2-stündigem Stehen wird von einem hellgelben, kristallisierten Niederschlag (1,5 g) abfiltriert, der sich als Tetramethyl-ellagsäure[6]) erweist. Diese Substanz kann durch Lösen in heißer, verd. Natronlauge und Ansäuern mit verd. Schwefelsäure gereinigt und in längeren Kristallnädelchen erhalten werden (OCH_3 ber. 34,65, gef. 34,37). Das Filtrat wird durch Destillieren vom Äther befreit und dann langsam mit 60 ccm 2n-Natronlauge versetzt, wobei von selbst Erwärmung und klare Lösung eintritt. Nach 48-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird i. V. vom Methanol befreit und mit 63 ccm 2n-Schwefelsäure angesäuert. Dabei fallen 2—3 g eines fast schwarzen Öls aus, das verworfen wird. Durch anschließende kontinuierliche Extraktion mit Chloroform werden weitere stark färbende Stoffe und ungefähr 3 g Trimethyl-gallussäure entfernt. Die wäßrige, hellgelbe Lösung wird darauf mit Äther extrahiert und liefert so 14 g eines blaßgelben, glasigen Syrups, der sich in Wasser zuerst klar löst, beim Erwärmen aber nochmals eine kleine Menge Tetramethyl-ellagsäure abscheidet. Zur besseren Filtration und weiteren Reinigung wird mit etwas Tierkohle erhitzt, filtriert und wiederum im Apparat ausgeäthert. Der Extrakt hinterläßt nach dem restlosen Vertreiben des Lösungsmittels 13 g fast farbloser Trimethyl-spaltsäure, die ebenfalls in ihrem chemischen und physikalischen Verhalten identisch ist mit der über das Thalliumsalz dargestellten Trimethyl-spaltsäure.

Zur Analyse wird bei 56° und 0,3 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{17}H_{18}O_{11}$ (398,3) Ber. OCH_3 23,39 COOH 3,00
Gef. » 23,46 » 3,00

$[\alpha]_D^{20} = +37{,}8 \pm 0{,}8°$ (Wasser, c = 2,5).

[6]) J. Herzig und J. Pollak, M. 29, 267 (1908).

Die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure

VII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt, Siegfried Berg*[2]) und *Hans Helmut Baer*[3])

Chebulinsäure zerfällt, wie K. Freudenberg gezeigt hat[4]), bei 24-stündigem Kochen mit Wasser in 1 Mol Gallussäure, 1 Mol Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$ und einen „Spaltgerbstoff" $C_{20}H_{20}O_{14}$. Diese schön kristallisierende Verbindung ist eine Digalloyl-glucose, deren Enneaacetyl-verbindung[4b]) und Tannase-Spaltung[4c]) beschrieben worden sind. In seinem Buch „Tannin, Cellulose, Lignin"[5]) hat Freudenberg zwar eine mögliche Strukturformel der Chebulinsäure entworfen, doch wurden zur Aufklärung der Konstitution der Digalloyl-glucose keine Versuche unternommen. Dieser Aufgabe haben wir uns unterzogen. In der vorliegenden Abhandlung wird die Konstitutionsaufklärung beschrieben, wie sie an der natürlichen Verbindung durchgeführt worden ist, in der nachstehenden Mitteilung die Synthese.

In unserer Digalloyl-glucose ist keine Gallussäure in 1-Stellung des Zuckers gebunden. Man kann den Gerbstoff glykosidieren, ohne daß Gallussäure abgespalten wird. Die Glykosidierung haben wir auf verschiedene Weise durchgeführt. Zunächst wurde das Enneaacetat mit Bromwasserstoff-Eisessig in den Acetobrom-gerbstoff umgewandelt und dieser mit Methanol und Silberoxyd in Oktaacetyl-digalloyl-β-methyl-glucosid übergeführt. Die Verbindung hat pyranoide Struktur: Alkalische Hydrolyse führt unter Abspaltung aller Gallus- und Essigsäure zu β-Methyl-gluco-pyranosid.

Bei der direkten Glykosidierung der Digalloyl-glucose mit alkoholischen Chlorwasserstoffsäuren erhielten wir die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Glucoside. Wir haben ihnen entsprechend den Erfahrungen der Zuckerchemie die pyranoide Struktur zuerteilt, wenn in der Hitze, und die furanoide, wenn in der Kälte glykosidiert worden war.

I.	Digalloyl-β-methyl-gluco-pyranosid,	Schmp.	151—152°,	$[\alpha] =$	−65,5°
II.	» α(?) »	»	»	135—136°,	» = +28,8°
III.	» α+β »	»	furanosid, amorph		
IV.	» β-äthyl-	»	furanosid, Schmp.	203—204°,	$[\alpha] =$ −46,5°
V.	» α(?) »	»	»	172°,	» = + 7°
VI.	» β(?) »	»	pyranosid, »	183—185°,	» = −18,5°

[1]) VI. Mitteilung voranstehend.

[2]) Dissertation S. Berg, Heidelberg 1950.

[3]) Diplomarbeit H. H. Baer, Heidelberg 1950.

[4]) a) K. Freudenberg, B. **52**, 1238 (1919); b) K. Freudenberg und B. Fick, B. **53**, 1728 (1920); c) K. Freudenberg und Th. Frank, A. **452**, 303 (1927).

[5]) Berlin 1933, S. 33.

Bei Verbindung I wurde die pyranoide Struktur bestätigt durch alkalische Hydrolyse, die zu β-Methyl-gluco-pyranosid führte. Ebenso wurde Verbindung IV hydrolysiert und das erwartete β-Äthyl-gluco-furanosid erhalten. Die Kristallisation dieser von Haworth beschriebenen Verbindung[6]) machte uns — auch bei einem synthetisch dargestellten Vergleichspräparat — Schwierigkeiten. Deshalb haben wir sie in den schön kristallisierenden Tetra-p-azobenzol-carbonsäure-ester übergeführt, der sich zur Identifizierung vorzüglich eignet. — Die Verbindungen II und V der Tabelle sind aus den Mutterlaugen der schwerer löslichen Isomeren I und IV erhalten worden. Obgleich sie bis zur Konstanz der physikalischen Daten umkristallisiert worden sind, sind wir nicht ganz sicher, daß sie reine α-Formen darstellen. Der gleiche Vorbehalt gilt für Verbindung VI, die als einziges kristallisiertes Äthyl-pyranosid isoliert worden ist, und bei dem die vergleichsweise geringe negative Drehung Zweifel aufkommen läßt, ob tatsächlich die reine β-Form vorliegt. Insgesamt zeigen diese Glykoside, daß die Hydroxylgruppen 1, 4 und 5 nicht mit Gallussäure besetzt sein können.

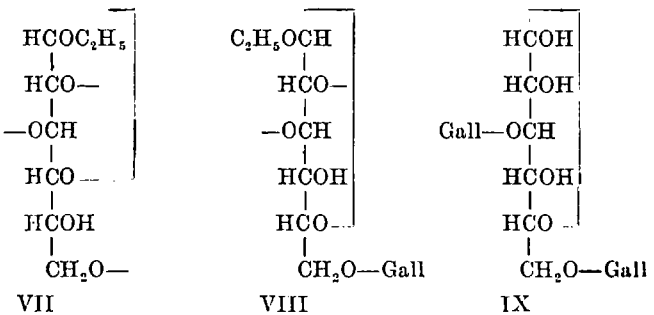
Aus Versuchen von W. Richter[7]), der methylierte Chebulinsäure hydrolysierte und nur Trimethyl-gallussäure (keine Dimethyl-gallus-säure) erhielt, kann man schließen, daß die beiden Gallussäuren der Digalloyl-glucose getrennt (nicht etwa als m-Digallussäure) an den Zucker gebunden sind. Dies wird bestätigt durch das Verhalten von V und VI, die mit Diazomethan methyliert wurden (vgl. unten) und glatt 6 Methyle aufnahmen.

Somit bleibt noch zu entscheiden zwischen 3 möglichen Konstitutionen, nämlich einer 2,3-, einer 2,6- und einer 3,6-Digalloyl-glucose. Unsere Versuche, durch Osazon-bildung eine Klärung herbeizuführen, verliefen widerspruchsvoll. Mit Phenylhydrazin erhielten wir kein definiertes Reaktionsprodukt. p-Nitro-phenyl-hydrazin lieferte ein rotes, amorphes Präparat, dessen Analysen auf ein p-Nitro-phenyl-osazon der Digalloyl-glucose stimmen. p-Brom-phenyl-hydrazin indessen führte zu einem kristallisierten Osazon einer Monogalloyl-glucose. Es wäre unrichtig, aus dieser Verbindung zu schließen, daß eine Gallussäure in 2-Stellung gebunden gewesen sein müßte, um von dem Hydrazin verdrängt zu werden. E. Fischer und M. Bergmann[8]) erhielten nämlich beim Umsatz von synthetischer 3-Galloyl-glucose mit Phenylhydrazin — unter Abspaltung der Gallussäure aus 3-Stellung — gewöhnliches Glucose-phenyl-osazon. Es hat sich später gezeigt (vgl. die

[6]) W. N. Haworth und C. R. Porter, Chem. Soc. 1929, 2796.
[7]) Dissertation Erlangen 1911; C. 1913, I, 1820.
[8]) B. 51, 313 (1918).

nachstehende Abhandlung), daß unser kristallisiertes Osazon 6-Galloyl-glucose-p-brom-phenyl-osazon ist.

Die Entscheidung zwischen den 3 möglichen Konstitutionen brachte das Studium der Glykolspaltung. Digalloyl-α-äthyl-glucofuranosid (Verb. V, Formel VII) wurde mit Diazomethan zum Hexamethyläther methyliert, dann mit $NaJO_4$ behandelt. Da die



VII VIII IX

Verbindung weder Perjodat verbraucht, noch Formaldehyd abspaltet, muß eine Gallussäure in 6-Stellung, die andere in 2- oder 3-Stellung stehen. Schließlich wurde auch Digalloyl-β-äthyl-glucopyranosid (VI, Formel VIII) mit Diazomethan methyliert und der Hexamethyl-äther mit Natriumperjodat geprüft. Da auch diese Verbindung keine Glykolspaltung erleidet, muß die zweite Gallussäure in 3-Stellung gebunden sein. Somit ergibt sich Formel IX als Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure.

Beschreibung der Versuche

I. Abbau über den Aceto-brom-gerbstoff (S. Berg)

a) *Di-(triacetyl-galloyl)-diacetyl-1-brom-glucose*

6,9 g Di(triacetyl-galloyl)-triacetyl-glucose[4b]) werden bei 0° mit 25 ccm Bromwasserstoff-Eisessig übergossen und durch Umschütteln in Lösung gebracht. Diese bleibt unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen und wird sodann in 600 ccm Eiswasser eingerührt. Nach einer Stunde Stehens bei 0° wird abgesaugt, gründlich mit Eiswasser gewaschen, erst im Vakuumexsiccator, dann bei 64° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet. Die Verbindung ist rein weiß und undeutlich kristallin. Sie kann aus Methanol/Wasser umgefällt werden. Bei längerem Aufbewahren zersetzt sie sich.

Der Aceto-brom-gerbstoff ist hygroskopisch, beginnt bei 108—110° zu erweichen und zersetzt sich bei 136°[9]) unter Schwarzfärbung. Er löst sich in Methanol, Chloroform und Essigester; in Benzol ist er in der Hitze schwer löslich, in Wasser und Ligroin unlöslich. Ausbeute 5,8 g (81% d. Th.).

$C_{36}H_{35}O_{21}Br$ (883,6) Ber. C 48,93 H 3,99 Br 9,04
Gef. » 48,44 » 4,21 » 8,78

$[\alpha]_D^{20} = +101{,}8 \pm 2°$ (Methanol, c = 1).

[9]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

b) *Di-(triacetyl-galloyl)-diacetyl-β-methyl-glucosid*

5,8 g Aceto-brom-gerbstoff werden in 200 ccm abs. Methanol mit 6 g Silbercarbonat 6 Stunden geschüttelt. Darauf wird über Talkum abgesaugt, mit warmem Methanol nachgewaschen und i. V. zur Trockene gedampft. Der Rückstand, der eine schwache Eisenchlorid-Reaktion zeigt, wird mit 25 ccm Essigsäureanhydrid/Pyridin (2:3) nachacetyliert (Raumtemperatur, 20 Stunden). Beim Einrühren in Eiswasser erhält man ein intensiv rosa gefärbtes Produkt, das nach 30 Minuten abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen wird. Das rohe Präparat (5,6 g) ist amorph und gibt keine Eisenchlorid-Reaktion mehr. Es wird im Soxhlet-Apparat mit Äther extrahiert. Die rote Verunreinigung bleibt ungelöst, während das Glucosid, wenn auch schwer, in den ätherischen Extrakt geht und dort schon fast farblos auskristallisiert. Es wird noch zweimal aus Äthanol (50 ccm auf 1 g) umkristallisiert. Ausbeute 30% d. Th.

Weiße, seidenglänzende Nadeln, die bei 155—156° schmelzen. Es ist löslich in Essigester, Aceton und Chloroform, schwer löslich in Methanol, Äthanol, Propanol und Butanol. In Äther löst es sich auch in der Wärme recht schwer und ist in Wasser und Petroläther unlöslich.

$C_{37}H_{38}O_{22}$ (834,7)	Ber.	C 53,20	H 4,58	OCH_3 3,71
	Gef.	» 52,81	» 4,61	» 3,94

$[\alpha]_D^{20} = +21{,}8 \pm 1°$ (Aceton, c = 1,5).

c) *Verseifung zu β-Methyl-gluco-pyranosid*

In einem Dreihalskolben, der mit Gaseinleitungsrohr, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, werden 200 ccm 2n-Natronlauge im sauerstoff-freien Stickstoff-Strom ausgekocht. Unter dauerndem Durchleiten von Stickstoff wird sodann eine Aufschlämmung von 3,225 g der vorigen Verbindung in warmem, ausgekochtem Wasser zugefügt, der Rest des Glucosids mit Methanol nachgespült. Nun wird — immer unter Einleiten von Stickstoff — 90 Minuten gekocht. Die Substanz geht rasch in Lösung; diese ist hell bräunlich und bleibt klar. Darauf wird auf 0° abgekühlt und mit 180,7 ccm 2n-Salzsäure neutralisiert. Diese Menge entspricht zusammen mit den 10 Molen abgespaltener organischer Säuren genau den eingesetzten 200 ccm Lauge. Die Lösung hat jetzt p_H 6 und wird i. V. auf 80—90 ccm eingeengt, wobei sie sich dunkel färbt. Um eine Hydrolyse des β-Methyl-glucosids während der Freilegung und Entfernung der Gallus- und Essig-säure zu vermeiden, wird diese Operation mit besonderer Vorsicht durchgeführt. Die Reaktionslösung wird in einen Schacherl-Apparat gefüllt und dauernd mit Eis gekühlt. Während der anschließenden, 9-stündigen Extraktion mit Äther gibt man die erforderlichen Mengen 2n-Salzsäure (19,3 ccm) in 3 Portionen in 3-stündigem Abstand zu. Am Ende der Extraktion ist die wäßrige Lösung hellgelb und schwach sauer. Sie wird sofort mit einigen Tropfen n/10-Natronlauge neutralisiert und, da die Eisenchlorid-Reaktion noch schwach positiv ist, durch eine 1 cm hohe Schicht Aluminiumoxyd gesaugt, eine Maßnahme, die unter Umständen wiederholt werden muß. Die hell weingelbe Lösung wird auf 100 ccm gebracht und polarimetriert. Sie muß, wenn der Versuch quantitativ verlaufen ist, 0,7487 g β-Methyl-glucosid enthalten.

$[\alpha]_D^{20} = (-0{,}49° \cdot 100):(2 \cdot 0{,}7487) = -32{,}7 \pm 1°$.

Die Messung zeigt, daß dies der Fall ist und daß β-Methyl-gluco-pyranosid vorliegt, dessen Drehung nach C. N. Riiber[10]) —31,85° beträgt. Die Lösung, die neben dem Glucosid noch anorganische Ionen enthielt, wurde i. V. zur Trockene eingedampft. Aus dem gut getrockneten Rückstand wurden mit Essigester 0,55 g reines β-Methyl-gluco-pyranosid vom Schmp. 105° (auch Mischschmp.) und der spez. Drehung —31,4° isoliert.

[10]) B. **57**, 1797 (1924).

II. Digalloyl-α(?)- und β-methyl-gluco-pyranosid (II u. I) (S. Berg)

9,4 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden in 250 ccm abs. Methanol, das 0,23% Chlorwasserstoff enthielt, 110 Minuten unter Vermeidung von Feuchtigkeit gekocht. Die beste Säure-konzentration und Erhitzungsdauer waren durch messende Vorversuche ermittelt worden. Nach Erkalten wurde mit Silbercarbonat (3 g) neutralisiert, über Talkum filtriert und i. V. zur Trockene gedampft. Der Rückstand wurde in 50 ccm heißem Wasser gelöst. Bei längerem Stehen in der Kälte schieden sich 4,4 g kristallisierte Substanz aus. Die Mutterlauge hiervon wurde i. V. eingeengt und ergab 3,4 g eines amorphen Produkts, das zwar ebenfalls den erwarteten Methoxylgehalt (ber. 6,26, gef. 6,61) aufwies, aber nicht mehr kristallisierte.

Der kristallisierte Anteil (4,4 g) wurde in 27 ccm heißem Äthanol gelöst, mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und 48 Stunden bei 0° aufbewahrt. Die dabei in Prismen ausgeschiedene Verbindung (1,9 g) ist schon weitgehend reine β-Form ([α] = —60 bis —64°), die sich durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (1:3) völlig reinigen läßt. Die Mutterlauge des ersten Kristallisats gibt beim weiteren Verdünnen mit Wasser Kristallisate, die aus Prismen und Nadeln bestehen und ein Gemisch beider Isomerer darstellen.

Der Versuch, die beiden stereomeren Formen mit Hilfe von Kaliumacetat zu trennen[11]), führte zwar nicht zu einer schwer löslichen Kaliumacetat-Doppelverbindung, doch wurde hierbei eine Trennung durch fraktionierte Kristallisation erzielt. 3,2 g kristallisiertes Glucosid-Gemisch wurden in 30 ccm abs. Äthanol gelöst und eine Lösung von 0,630 g Kaliumacetat in 5 ccm abs. Äthanol hinzugefügt. Rasch trat eine geringe, schmutzig-weiße Fällung ein, die nach einigem Stehen abfiltriert wurde. Wurde nun das Filtrat mit der dreifachen Menge Wasser versetzt und 48 Stunden aufbewahrt, so schied sich das β-Glucosid in Gestalt derber Prismen (Klötze) von der Drehung —61° aus. Da aus der Mutterlauge der β-Form durch weiteren Zusatz von Wasser keine Abscheidung mehr erfolgte, wurde sie i. V. zur Trockene verdampft. Der Rückstand, in Wasser aufgenommen, schied feine Nadeln ab, deren Drehung, auch nach Umkristallisieren aus Wasser, + 28,8° betrug.

Das Digalloyl-β-methyl-gluco-pyranosid bildet sehr schwach gelbe Prismen, die in kaltem Wasser sehr schwer, in Methanol, Äthanol und heißem Wasser leicht löslich sind. Es enthält 6 Mole Kristallwasser. Wasserfrei schmilzt es bei 151—152°. Zur Analyse und Drehung wurde bei 78° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_{14} \cdot 6\,H_2O$ (606,5)	Ber.	H_2O 17,82	Gef. H_2O 17,10	
$C_{21}H_{22}O_{14}$ (498,4)	Ber.	C 50,70	H 4,43	OCH_3 6,26
	Gef.	» 50,75	» 4,74	» 6,42

$[\alpha]_D^{20} = -65{,}5 \pm 1°$ (abs. Methanol, c = 2,3).

Die alkalische Verseifung, durchgeführt wie unter Ic beschrieben, führte zu β-Methyl-gluco-pyranosid.

Das Digalloyl-α(?)-methyl-gluco-pyranosid kristallisiert in feinen weißen Nadeln, die wasserfrei bei 135—136° schmelzen und sowohl in Wasser wie in Äthanol leichter löslich sind als die β-Form.

$C_{21}H_{22}O_{14}$ (498,4) Ber. OCH_3 6,26 Gef. OCH_3 6,08

$[\alpha]_D^{20} = +28{,}8 \pm 3°$ (abs. Methanol, c = 0,8).

---

[11]) A. J. Watters, R. C. Hockett und C. S. Hudson, Am. Soc. 56, 2199 (1934); R. C. Hockett, F. P. Phelps und C. S. Hudson, Am. Soc. 61, 1658 (1939); vgl. auch O. Th. Schmidt, W. Mayer und A. Distelmaier, A. 555, 36 (1943).

III. Digalloyl-α- + β-methyl-gluco-furanosid (III) (S. Berg)

Die Acetalisierung der Digalloyl-glucose mit methanolischer Chlorwasserstoffsäure bei 20° verläuft sehr ähnlich wie die des Hamameli-tannins[12]) und wurde wie dort polarimetrisch verfolgt. Bei Verwendung von 1,88-proc. methanolischer Säure ist sie nach 20 Stunden, bei 0,5-proc. nach 52 Stunden und bei 0,24-proc. nach 7 Tagen beendet.

8,7 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden mit 200 ccm 0,24-proc. methanolischer Chlorwasserstoffsäure 7 Tage bei 20° aufbewahrt. Die spez. Drehung blieb nach dieser Zeit bei —17,0° konstant. Darauf wurde die Chlorwasserstoffsäure mit Silbercarbonat (2,5 g) entfernt, die Lösung über Talkum abgesaugt und i. V. zur Trockene eingedampft. Der hellgelbe, glasige Rückstand wurde in trockenem Aceton gelöst, filtriert und wieder zur Trockene gebracht. Es gelang nicht, das Furanosid zur Kristallisation zu bringen. Es löst sich in Wasser, Aceton, Methanol, Äthanol, Butanol und Dioxan ziemlich leicht, in Äther und Essigester sehr schwer. Zur Analyse wurde bei 56° und 12 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_{14}$ (498,4) Ber. OCH_3 6,26 Gef. OCH_3 6,47.

$[\alpha]_D^{20} = +8{,}5 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 2); $[\alpha]_D^{20} = +1{,}7 \pm 0{,}4°$ (Wasser, c = 2,4).

IV. Digalloyl-α(?)-und-β-äthyl-gluco-furanosid (V u. IV) (H. H. Baer)

a) *Darstellung.* 7,7 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden in 200 ccm 0,25-proc. äthanolischer Chlorwasserstoffsäure 4 Tage bei 20° aufbewahrt. Der Abfall der spez. Drehung war nach dieser Zeit bei —21,8° beendet. Nun wurde die schwach hellgelbe Lösung mit Silbercarbonat (2,5 g) neutralisiert, über Talkum filtriert und i. V. zur Trockene gebracht. Der amorphe Rückstand löste sich bis auf einen kleinen Rest, von dem abfiltriert wurde, noch leicht in wenig heißem Essigester. Diese Lösung wurde wieder i. V. zur Trockene gedampft. Die nunmehr fast weiße Substanz wurde erneut in heißem Essigester, wovon jetzt aber das Dreifache der ersten Menge benötigt wurde, aufgelöst. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur entstand eine amorphe Abscheidung, die isoliert wurde. Aus der Mutterlauge wurde nach Einengen auf ein Drittel noch eine weitere Menge der amorphen Substanz erhalten. Diese löste sich in kaltem Wasser zunächst leicht, kristallisierte aber dann spontan aus. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Wasser änderte sich die Drehung nicht mehr. Ausbeute 4,2 g.

Das Digalloyl-β-äthyl-gluco-furanosid bildet schöne, farblose Kristalle, quadratische Blättchen bis lange Prismen. Es löst sich leicht in Äthanol, Aceton, Butanol und heißem Wasser, schwerer in Essigester, schwer in Äther und kaltem Wasser und ist unlöslich in Benzol, Chloroform und Petroläther. Es enthält 6 Mole Kristallwasser, die teilweise im Exsiccator, vollständig bei 100° und 1 mm über P_2O_5 abgegeben werden. Die wasserhaltige Substanz sintert bei 61—64°, die wasserfreie schmilzt bei 203—204° und ist hygroskopisch.

$C_{22}H_{24}O_{14} \cdot 6\,H_2O$ (620,5)	Ber.	H_2O 17,42	Gef.	H_2O 17,55
$C_{22}H_{24}O_{14}$ (512,4)	Ber.	C 51,56	H 4,72	OC_2H_5 8,79
	Gef.	» 51,30	» 4,85	» 8,74

$[\alpha]_D^{20} = -46{,}5 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 1, wasserfreie Substanz).

[12]) O. Th. Schmidt, A. 476, 250 (1929).

Die Essigester-Mutterlauge der β-Verbindung wurde völlig eingedunstet und der zurückbleibende Syrup in der gerade ausreichenden Menge heißen Wassers aufgenommen. Beim Erkalten kristallisierte die α-Form (1,1 g) aus. Sie wurde dreimal aus Wasser umkristallisiert und war dann drehungs-konstant.

Das Digalloyl-α-(?)äthyl-gluco-furanosid bildet lange, weiße Nadeln, die sich leicht in Aceton, Äthanol, warmem Essigester und heißem Wasser lösen. Es ist in kaltem Wasser nur wenig löslich, in Äther, Benzol und Chloroform unlöslich. Lufttrocken sintert es bei 140°, wasserfrei schmilzt es bei 172°. Zur Analyse und Drehung wurde bei 110° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet. Die getrocknete Substanz ist hygroskopisch.

$C_{22}H_{24}O_{14}$ (512,4)	Ber.	C 51,56	H 4,72	OC_2H_5 8,79
	Gef.	» 51,44	» 4,82	» 8,75

$[\alpha]_D^{20} = +7 \pm 1{,}5°$ (abs. Alkohol, c = 0,6).

In der wäßrigen Mutterlauge befanden sich noch 2 g Substanz (OC_2H_5 = 7,28), die nicht mehr kristallisierten.

b) *Die alkalische Hydrolyse des Digalloyl-β-äthyl-gluco-furanosids* wurde ebenso durchgeführt, wie es im Abschnitt Ic beschrieben ist. 3,422 g des Furanosids wurden durch 1,5-stündiges Kochen mit 100 ccm n-Natronlauge verseift, dann mit 86,62 ccm n-Salzsäure neutralisiert. Wegen der größeren Säure-Empfindlichkeit des zu erwartenden β-Äthyl-gluco-furanosids wurde die zur Freisetzung der Gallussäure fehlende Menge n-Salzsäure (13,38 ccm) während der 8-stündigen Extraktion im eisgekühlten Schacherl-Apparat in 6 Anteilen zugefügt. Die nach Behandeln mit Aluminiumoxyd völlig von Gallussäure frei erhaltene, farblose, wäßrige Lösung ergab eine spez. Drehung des Glucosids von —72° unter der Voraussetzung, daß dieses noch quantitativ (3,422 · 208 : 512,4 = 1,39 g) vorhanden war. Obgleich die Drehung des β-Äthyl-gluco-furanosids —86° beträgt[6]), geht aus dieser Messung schon hervor, daß die erwartete Substanz vorlag, da das β-Äthyl-gluco-pyranosid nur —36° dreht.

Zur Isolierung des β-Äthyl-furanosids wurde die wäßrige Lösung i. V. eingedampft, der Rückstand gut getrocknet und mit Essigester extrahiert. Es gelang nicht, die Verbindung zur Kristallisation zu bringen.

c) Identifizierung des β-Äthyl-gluco-furanosids durch Azobenzoylierung[13]).

200 mg des gut getrockneten β-Äthyl-glucosid-Syrups wurden in 10 ccm trockenem Pyridin gelöst und auf —20° gekühlt. Nach Eintragen von 1,4 g p-Azobenzoyl-chlorid blieb die Mischung bei —12° $2^1/_2$ Tage stehen. Hierauf wurden bei —20° 2 ccm abs. Methanol zugefügt und weitere 12 Stunden bei 0° aufbewahrt. Da nach dieser Zeit — im Gegensatz zu der nachfolgend beschriebenen Azobenzoylierung des α-Methyl-gluco-pyranosids — keine Abscheidung entstanden war, wurden das Methanol und Pyridin bei 40° i. V. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Chloroform behandelt, wobei p-Azo-benzoesäure (Schmp. 239—240°) ungelöst blieb. Die rote chloroformische Lösung wurde zur Trockene gedampft und der Rückstand zur Entfernung des Pyridin-chlorhydrates dreimal mit Eiswasser verrieben, dann an der Luft getrocknet. Nun wurde in heißem Benzol gelöst, aus dem beim Abkühlen eine weitere Menge Azobenzoesäure auskristallisierte und abgetrennt wurde. Das benzolische Filtrat wurde durch eine Säule von Aluminium-oxyd geschickt und mit Benzol nachgewaschen, bis dieses nur noch schwach gelb ablief („Benzol-lösung"). Das Adsorbens hielt in einer schmalen oberen Schicht noch den Rest der Azobenzoesäure zurück, darunter in breiterer Schicht eine mit Benzol nur langsam wandernde, orangerote Zone, die mit Chloroform eluiert wurde („Chloroform-lösung").

[13]) Vgl. die Darstellung von Pentaazo-benzoyl-glucose: W. S. Reich, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 208, 589 (1938).

Die Benzol-lösung wurde eingedampft, der Rückstand dreimal mit Äthanol ausgekocht. Dabei ging nur ein kleiner Teil der Substanz in Lösung, der sich als Azobenzolcarbonsäure-methylester (Schmp. 125—126°) erwies. Der ungelöste Teil wurde zweimal aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert. Es ist der gesuchte Tetra-ester.

Tetraazobenzoyl-β-äthyl-gluco-furanosid bildet organgefarbene Prismen, die bei 154—155° tiefrot schmelzen. Die Verbindung ist nicht hygroskopisch und löst sich reichlich in Benzol, Essigester, Aceton, Chloroform und Dioxan; Eisessig, Ligroin und Butanol lösen nur in der Hitze leicht, Äther löst schwer, Äthanol sehr schwer, Methanol und Petroläther gar nicht.

$C_{60}H_{46}O_{10}N_8$ (1041,0) Ber. C 69,22 H 4,65 N 10,76
Gef. » 69,01 » 4,73 » 10,82

$[\alpha]_{6252}^{23} = -96{,}6 \pm 2°$ (Dioxan, c = 0,9),

$[\alpha]_{D}^{23} = -126{,}7 \pm 1°$ (» c = 0,9).

Die Chloroformlösung wurde ebenfalls eingedampft und der Rückstand aus viel Äthanol umkristallisiert. Die Verbindung, die nur in kleiner Menge erhalten wird und wahrscheinlich ein Triazo-benzoyl-ester des Äthyl-gluco-furanosids ist, bildet orange-farbene, leicht hygroskopische Prismen, die bei 79° sintern und bei 86° schmelzen. Sie sind in Äthanol und Äther, wenn auch recht schwer löslich.

$C_{47}H_{30}O_9N_6$ (832,8) Ber. C 67,76 H 4,84 N 10,09
Gef. » 67,75 » 4,99 » 10,16

$[\alpha]_{6563}^{23} = +141{,}2 \pm 5°$ (Dioxan, c = 0,8),

$[\alpha]_{6252}^{23} = +164{,}3 \pm 3°$ (» c = 0,8),

$[\alpha]_{D}^{23} = +209{,}\ \pm 4°$ (» c = 0,8).

Zum Vergleich wurde β-Äthyl-gluco-furanosid nach den Angaben von Haworth und Porter[6]) aus 1,2-Monoaceton-glucose-5,6-carbonat dargestellt und genau wie beschrieben mit Azobenzoyl-chlorid umgesetzt. Die Ergebnisse (Schmelzpunkte, Drehungen, Analysen) stimmten in allen Punkten mit den oben beschriebenen überein. Der Mischschmelzpunkt des Tetraesters aus dem Abbauprodukt mit dem aus der synthetischen Verbindung zeigte keine Depression. Auch aus dem synthetischen Glucosid erhielten wir als Nebenprodukt die stark rechts drehende Triazobenzoyl-verbindung.

Tetraazobenzoyl-α-methyl-gluco-pyranosid

In einem Modellversuch hatten wir zuvor α-Methyl-gluco-pyranosid mit Azobenzoyl-chlorid umgesetzt. Da die erhaltene Substanz unseres Wissens noch nicht beschrieben ist und dank ihrer schönen Eigenschaften und des hohen Molekulargewichts zur Identifizierung kleiner Mengen von α-Methyl-glucosid geeignet erscheint, teilen wir ihre Darstellung mit.

1,75 g p-Azobenzoyl-chlorid werden in 12,5 ccm trockenes Pyridin, das auf —20° gekühlt ist, eingetragen. Nach 30 Minuten werden 0,25 g α-Methyl-glucosid zugefügt. Nach 3-tägigem Stehen in Kältemischung setzt man 1,5 ccm trockenes Methanol zu und bewahrt noch 12 Stunden bei 0° auf. Nun wird das feste Reaktionsprodukt abgesaugt, in der eben ausreichenden Menge Chloroform gelöst und durch Zusatz von abs. Äthanol als orange-farbenes Pulver gefällt.

Schließlich wird zweimal aus Dioxan umkristallisiert. Feine, orange-gelbe Nadeln, die bei 214° schmelzen. Leicht löslich in Chloroform und heißem Benzol,

weniger leicht in heißem Essigester und heißem Dioxan, sehr schwer löslich in Aceton und Butanol und unlöslich in Äthanol, Cyclohexan und Ligroin.

$C_{59}H_{46}O_{16}N_8$ (1027,0)	Ber.	C 68,99	H 4,51	N 10,91
	Gef.	» 69,03	» 4,80	» 10,90

$[\alpha]_{5563}^{25} = +66{,}4 \pm 1°$ (Chloroform, c = 1),

$[\alpha]_{6252}^{25} = +73 \pm 1°$ (» c = 1),

$[\alpha]_{D}^{23} = +99{,}5 \pm 2°$ (» c = 1).

V. Digalloyl-β(?)-äthyl-gluco-pyranosid (VI) (H. H. Baer)

2,1 g wasserfreie Digalloyl-glucose wurden mit 60 ccm 0,42-proc. ätha nolischer Chlorwasserstoff-säure 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Danach wurde abgekühlt, mit Silbercarbonat geschüttelt und über Talkum abgesaugt. Beim Verdampfen i. V. hinterblieb ein bräunlich-gelber, glasiger Rückstand, der in Essigester gelöst, mit Tierkohle behandelt und wieder zur Trockene gebracht wurde. Der in heißem Wasser gelöste Rückstand lieferte über Nacht ein Kristallisat langer Prismen (0,65 g). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Wasser war die Drehung konstant.

Die Verbindung (VI) kristallisiert mit 2 Molen Wasser. Wasserfrei ist sie stark hygroskopisch und schmilzt bei 183—185°, oberhalb 200° zersetzt sie sich unter Dunkelfärbung.

Sie löst sich leicht in Methanol und Äthanol, etwas weniger leicht in Aceton, Dioxan und Butanol, schwer in Wasser und Essigester, sehr schwer in Äther; in Chloroform und Benzol ist sie unlöslich.

$C_{22}H_{24}O_{14} \cdot 2\,H_2O$ (548,4)	Ber.	C 48,18	H 5,15	H_2O 6,57
	Gef.	» 47,84	» 5,14	» 6,85
$C_{22}H_{24}O_{14}$ (512,4)	Ber.	C 51,56	H 4,72	OC_2H_5 8,79
	Gef.	» 51,13	» 4,88	» 8,92

$[\alpha]_{D}^{20} = -18{,}5 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 0,8, wasserfreie Substanz).

VI. p-Nitrophenyl-osazon (S. Berg)

1 g Digalloyl-glucose und 1 g p-Nitrophenyl-hydrazin wurden mit 10 ccm Eisessig 90 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 30—40 ccm Wasser versetzt. Der entstandene rote Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und zur Entfernung des überschüssigen Hydrazins mit Benzol ausgekocht. Darauf wurde mit wenig kaltem Eisessig, mit Äther, wieder mit wenig Eisessig und zum Schluß mit Wasser gewaschen. Das dunkelrote, rohe Produkt wurde in heißem Eisessig gelöst, wobei eine unlösliche, braune Substanz abgetrennt wurde. Das Filtrat wurde mit Wasser gefällt. Dabei wurde wieder ein dunkelrotes Produkt erhalten, das beim Behandeln mit heißer, verd. Essigsäure hellrot wurde. Mikroskopisch erscheint die Substanz einheitlich, aber nicht kristallisiert. Sie sintert bei 178—179° und zersetzt sich bei 188—189°. Sie löst sich in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Eisessig, Dioxan, Tetrahydrofuran und Pyridin in der Kälte; in Äther und verd. Essigsäure ist sie auch in der Wärme schwer löslich, in Wasser, Benzol, Chloroform, Cyclohexan und Petroläther unlöslich. Die Eisenchlorid-Reaktion ist schwach positiv. Die Analysenwerte stimmen für das Osazon der Digalloyl-Verbindung.

$C_{32}H_{28}O_{16}N_6$ (752,5)	Ber.	C 51,10	H 3,75	N 11,17
	Gef.	» 51,30	» 3,84	» 11,57

VII. Monogalloyl-glucose-p-bromphenyl-osazon (H. H. Baer)

0,9 g Digalloyl-glucose, 1,1 g p-Bromphenyl-hydrazin-chlorhydrat und 1 g Natriumacetat wurden in 10 ccm Wasser 90 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Es bildete sich ein braunes Öl, das beim Abkühlen fest wurde. Es wurde abgetrennt, mit 5 ccm Äther verrieben und 1 Tag unter Äther aufbewahrt. Danach wurden noch 5 ccm Äther zugesetzt und das oliv-farbene Rohprodukt abgesaugt. Die Ausbeuten aus 3 solchen Ansätzen wurden aus Essigester — durch Eindunstenlassen der Lösung — zur Kristallisation gebracht, dann dreimal aus 75-proc. Äthanol umkristallisiert. Das Osazon scheidet sich bei langsamer Abkühlung der heißen Lösung in gelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln ab. Die Ausbeute an reiner Substanz ist klein. Das Osazon ist hygroskopisch und schmilzt in wasserfreiem Zustand bei 186—187°. In seinen Löslichkeitseigenschaften gleicht es weitgehend dem oben beschriebenen Nitro-osazon. Die Eisenchloridreaktion ist positiv. Zur Analyse und Drehung wurde bei 100° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{25}H_{24}O_6N_4Br_2$ (668,3)	Ber.	C 44,93	H 3,62	N 8,38
	Gef.	» 45,15	» 3,97	» 8,84

$[\alpha]_D^{20} = -28{,}7 \pm 3°$ (abs. Äthanol, c = 0,35).

Es gelang in zahlreichen Versuchen nicht, ein Brom-osazon der unveränderten Digalloyl-glucose darzustellen. Das beschriebene Osazon erwies sich später (vgl. nachstehende Abhandlung) als identisch mit 6-Galloyl-glucose-p-bromphenyl-osazon.

VIII. Oxydationsversuche mit Perjodat (H. H. Baer)

a) 1,1 g Digalloyl-α-äthyl-gluco-furanosid (V) wurden in 50 ccm einer destillierten, ätherischen Diazomethan-lösung (aus 5 g Nitroso-methylharnstoff), der 5 Tropfen wäßriges Methanol zugesetzt waren, eingetragen und $1^1/_2$ Stunden bei 0°, dann $2^1/_2$ Stunden bei 20° aufbewahrt. Das Reaktionsprodukt wurde isoliert und die Methylierung einmal wiederholt.

Der Hexamethyl-äther, bei 34° und 0,3 mm über P_2O_5 getrocknet, ist eine gelblich-weiße, amorphe, pulverisierbare Substanz, die mit Eisenchlorid keine Farbreaktion liefert. Er ist in Methanol, Äthanol, Aceton, Äther, Essigester, Eisessig, Chloroform, Benzol und Dioxan gut löslich und wird aus diesen Lösungsmitteln mit Petroläther als Öl gefällt. Ebenso wird er mit Wasser aus mit diesem mischbaren Lösungsmitteln gefällt, doch läßt sich eine Lösung in 50-proc. Methanol herstellen.

$C_{38}H_{36}O_{14}$ (596,6)	Ber.	C 56,37	H 6,08	OCH_3 31,21	OC_2H_5 7,55
	Gef.	» 56,29	» 6,23	» 31,16	

$[\alpha]_D^{19} = +19{,}0 \pm 1°$ (abs. Äthanol, c = 1);

$[\alpha]_D^{20} = +11{,}4 \pm 2°$ (Eisessig, c = 0,7).

Das für die Perjodat-versuche verwendete Methanol wurde $1^3/_4$ Stunden über Silbernitrat gekocht und abdestilliert[14]). Es wurde eine etwa n/100-Lösung von $NaJO_4 \cdot 3\,H_2O$ in Methanol/Wasser (8:2) bereitet und titriert[15]).

32,4 mg des methylierten Furanosids wurden in 25 ccm der Perjodatlösung aufgelöst und zusammen mit 25 ccm einer Blindprobe bei 35° im Brutschrank aufbewahrt. Entnommene Proben wurden mit n/10-Arsenik-lösung

[14]) J. N. Pearce und F. S. Mortimer, Am. Soc. 40, 508 (1918).

[15]) Treadwell, Kurzes Lehrb. d. analyt. Chemie II, Leipzig 1930, S. 571.

titriert. Versuchs- und Blind-probe zeigten die gleichen (geringen) Gehaltsabnahmen an Perjodat. Diese betrugen nach 1 Stunde 3,4% und nach 5 Stunden 15,8% des im Falle einer Glykolspaltung erwarteten Verbrauchs, so daß Glykolspaltung auszuschließen ist. Die Reaktionslösung wurde nach Abbruch des Versuchs durch schweflige Säure von ihrem Überschuß an Perjodat befreit und mit Fuchsin-schwefliger Säure auf Formaldehyd geprüft. Die Probe verlief negativ.

b) 0,35 g Digalloyl-β-äthyl-gluco-pyranosid (VI) wurden wie unter a) angegeben methyliert. Der Hexamethyl-äther ist ebenfalls hellgelb, amorph, pulverisierbar und in seinem Löslichkeitsverhalten dem methylierten Furanosid sehr ähnlich. Zur Analyse wurde bei 34° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{28}H_{36}O_{14}$ (596,6)	Ber.	C 56,37	H 6,08	OCH_3 31,21	OC_2H_5 7,55
	Gef.	» 56,67	» 6,16	» 31,30	

66,30 mg des methylierten Pyranosids wurden in 50 ccm Perjodatlösung gelöst und zusammen mit 50 ccm Blindprobe bei Raumtemperatur aufbewahrt. In der ersten halben Stunde wurde kein Perjodat-verbrauch beobachtet. Erst über Nacht erfolgte eine geringe Abnahme des Perjodat-gehalts, die bei der Versuchs- und bei der Blind-probe genau gleich war.

Synthese der 3-Galloyl-glucose, 6-Galloyl-glucose und 3,6-Digalloyl-glucose

VIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Anton Schach*[2])

Der Anlaß zur Durchführung von Synthesen von wenig-galloylierten Glucosen war zunächst das Bestreben, die Konstitution der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure auf diesem Weg aufzuklären, oder, wenn die analytischen Untersuchungen zuerst dies Ziel erreicht hätten, zu bestätigen. In der Tat haben beide Wege etwa gleichzeitig zum gleichen Ergebnis geführt. Da aber in der Natur neben hochgalloylierten Tanninen, wie chinesischem und türkischem Tannin oder dem Sumachgerbstoff, auch weniger-galloylierte Verbindungen aufgefunden worden sind, nämlich Hamameli-tannin, Glucogallin, Chebulinsäure und neuerdings Chebulagsäure, und da zudem die Auffindung neuer Einzelindividuen der Gallotannin-Klasse mit den heutigen analytischen und präparativen Methoden in den Bereich der Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit gerückt ist, erhält die Synthese und das Studium wenig-galloylierter Zucker erhöhte und allgemeinere Bedeutung. Eine Reihe solcher Synthesen, nämlich die einer Monogalloyl-glucose aus Diaceton-glucose[3]), einer Trigalloyl-glucose aus Monoaceton-glucose[3]), des Glucogallins (1-Galloyl-β-glucose)[4]) und einer

[1]) VII. Mitteilung voranstehend.

[2]) Dissertation A. Schach, Heidelberg 1950.

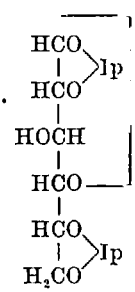
[3]) E. Fischer, und M. Bergmann B. 51, 298 (1918).

[4]) E. Fischer und M. Bergmann, B. 51, 1760 (1918).

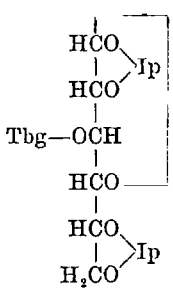
Monogalloyl-fructose[5]) sind schon in den klassischen Gerbstoffarbeiten E. Fischers beschrieben; über die Synthese galloylierter Lävoglucosane hat P. Karrer berichtet[6]).

Grundsätzlich sind die Wege zu galloylierten Zuckern durch die Gedankengänge der Zuckerchemie vorgeschrieben, und unsere Wiederholung der von Fischer schon beschriebenen Darstellung der Monogalloyl-glucose — es ist 3-Galloyl-glucose — gleicht dem Vorbild weitgehend. Wir verwenden aber zur Einführung der Gallussäure nicht wie die früheren Autoren acylierte Gallussäurechloride, sondern das von C. S. Cavallito und J. S. Buck vor einigen Jahren beschriebene Tribenzyl-galloyl-chlorid[7]). Dieses Verfahren bringt einige wichtige Vorteile. Alle Zwischenprodukte unserer Synthesen sind schön kristallisierte, scharf definierte Verbindungen, was bei der Verwendung acylierter Gallussäuren keineswegs immer der Fall war. Zudem vermeiden wir die bei den früheren Verfahren immer problematische, partielle, alkalische Abspaltung der phenolisch gebundenen Acyle. Und schließlich erfolgt die Entfernung der Benzylreste durch katalytische Hydrierung als letzter Schritt der Synthese in neutralem Medium und führt daher immer sofort zu reinen Endprodukten.

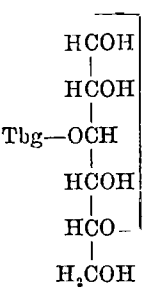
Zur Synthese der 3-Galloyl-glucose (IV) setzten wir Diacetonglucose (I) in Äther mit Natrium, dann mit Tribenzyl-galloylchlorid („TbgCl") um. Die erhaltene 3-Tribenzyl-galloyl-diacetonglucose (II) hydrolysierten wir mit einem Gemisch von 2n-Salzsäure und Aceton bei 40° in 7 Tagen zur 3-Tribenzylgalloyl-glucose (III). Innerhalb 2 Tagen bei 20° wird nur die Aceton-gruppe in 5,6-Stellung abgespalten und man erhält 3-Tribenzylgalloyl-1,2-monoaceton-glucose (V), die als Ausgangssubstanz für die Synthese der 3,6-Digalloyl-glucose benötigt wird. Die katalytische Hydrierung von Verb. III führt zur 3-Galloyl-glucose.



I

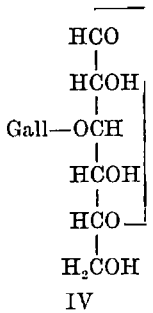


II

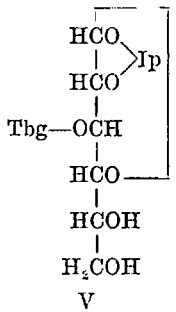


III

[5]) E. Fischer und H. Noth, B. **51**, 350 (1918).
[6]) P. Karrer und H. R. Salomon, Helv. **5**, 108 (1922).
[7]) Am. Soc. **65**, 2140 (1943).



IV



V

Ip = Isopropyliden
Gall = Galloyl
Tbg = Tribenzylgalloyl

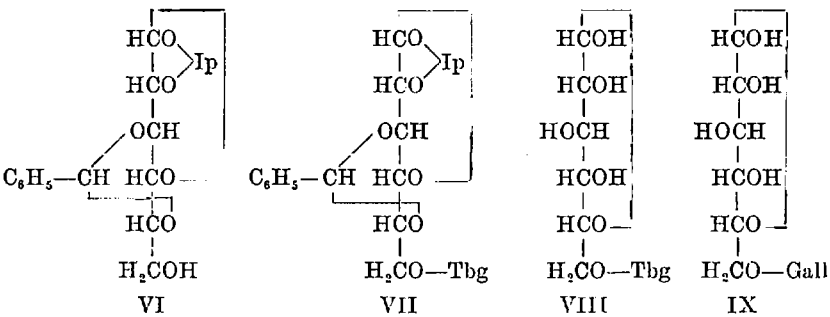
Obgleich die Zwischenstufen II und III kristallisierte und mit Sicherheit einheitliche Verbindungen sind, und obgleich die Analysen unserer 3-Galloyl-glucose (im Gegensatz zu den Fischerschen) genau stimmen, ist es auch uns nicht gelungen, diese Verbindungen kristallisiert zu erhalten, auch nicht durch Anwendung der Gegenstromextraktion[8]) (Butanol/Wasser). Im Papierchromatogramm[9]) erweist sich die Verbindung als einheitlich und rein. Die spez. Drehung stimmt mit der Drehung des Präparats überein, das Fischer und Bergmann dargestellt und über die Kaliumverbindung gereinigt haben[3]). Zur besseren Charakterisierung acetylierten wir die Verbindung zu 3-Triacetylgalloyl-tetraacetyl-glucose. E. Fischer ist es nicht gelungen, ein Phenyl-osazon der 3-Galloyl-glucose zu erhalten; aber auch mit p-Bromphenyl-hydrazin hatten wir keinen Erfolg.

Trotz des eindeutig erscheinenden Synthesen-weges war es nicht sicher, ob die erhaltene Monogalloyl-glucose die Gallussäuregruppe wirklich noch in 3-Stellung enthielt. Es konnte bei der Ablösung der Aceton-gruppe aus 5,6-Stellung Acylwanderung eingetreten sein. So ist bei der durchaus analogen Darstellung der Monobenzoyl-glucose aus 3-Benzoyl-diaceton-glucose von H. Ohle[10]) beobachtet worden, daß immer 6-Benzoyl-glucose entsteht, wenn nicht peinlich jegliche alkalische Reaktion vermieden wird. Und bei 3-Acetyl-monoaceton-glucose hat K. Josephson[11]) festgestellt, daß selbst in neutralem Medium allmählich Acylwanderung von 3- nach 6-Stellung stattfindet.

Um diese Frage sicherzustellen, und weil uns die Verbindung im Rahmen unseres Arbeitsprogramms ohnedies interessierte, synthetisierten wir nun auch die 6-Galloyl-glucose. Dazu gingen

[8]) L. C. Craig, Fortschr. chem. Forsch. Bd. 1, S. 292 u. ff. (1949).
[9]) Über die Papierchromatographie der Gallotannine berichtet die nachstehende Abhandlung.
[10]) Bio. Z. **131**, 661 (1922); B. **57**, 405 (1924); **58**, 2839 (1925).
[11]) A. **472**, 219 (1929).

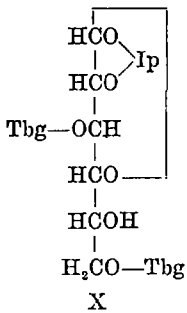
wir aus von 1,2-Accton-3,5-benzal-glucose (VI) und setzten sie in chloroformischer Lösung mit TbgCl und Chinolin um zu 1,2-Aceton-3,5-benzal-6-tbg-glucose (VII). Die Abspaltung des Acetons und Benzaldehyds durch eine Lösung von 4n-Schwefelsäure in Tetrahydrofuran erforderte bei 40° 9 Tage und führte zur 6-Tbg-glucose (VIII). Die Entbenzylierung ergab sofort die schön kristallisierende 6-Galloyl-glucose (IX). Auch hier stellten wir das Heptaacetat dar. Bei 6-Galloyl-glucose gelingt die Darstellung eines p-Brom-phenyl-osazons, wenn auch mit schlechter Ausbeute. Es zeigte sich, daß dieses Brom-osazon identisch ist mit dem aus der Digalloyl-glucose der Chebulinsäure erhaltenen (vgl. voranstehende Mitteilung) Monogalloyl-glucose-p-bromphenyl-osazon.



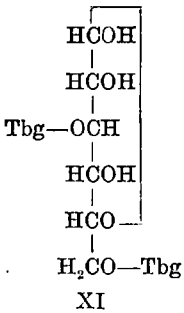
Die beiden synthetischen Monogalloyl-glucosen sind also verschieden, und bei der Synthese der 3-Galloyl-verbindung hat keine Acylwanderung stattgefunden. (Die umgekehrte Wanderung von der primären zu einer anderen Hydroxylgruppe ist nie beobachtet worden.) Übrigens haben wir ohne Erfolg versucht, bei 3 Tbg-glucose eine Acylwanderung herbeizuführen. Die Synthese der 6-Galloyl-glucose auf diesem Weg wäre einfacher.

Zur Synthese der 3,6-Digalloyl-glucose setzten wir 3-Tbg-1,2-aceton-glucose (V) in chloroformischer Lösung mit knapp 1 Mol TbgCl und Chinolin um. Es war vorauszusehen, daß die neu hinzukommende Galloyl-gruppe von den beiden freien Hydroxylen des Zuckers das primäre auswählen würde. Auch 3-Benzoyl-1,2-aceton-glucose wurde von P. Brigl und H. Grüner[12]) zu 3,6-Dibenzoyl-1,2-aceton-glucose partiell weiter benzoyliert. Wir erhielten 3,6-Ditbg-1,2-accton-glucose (X), deren Hydrolyse mit 4n-Schwefelsäure in Tetrahydrofuran bei 37° in 33 Tagen zu 3,6-Ditbg-glucose (XI) führte. Die katalytische Hydrierung ergab 3,6-Digalloyl-glucose, die sofort kristallisierte.

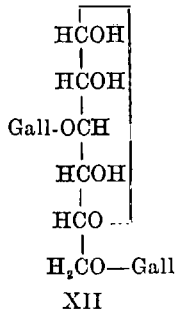
[12]) B. 66, 1983 (1933).



X



XI



XII

Die synthetische 3,6-Digalloyl-glucose ist identisch mit der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. Beide besitzen die gleiche Drehung, den gleichen Rf-Wert im Papierchromatogramm[9]) und übereinstimmende Löslichkeiten. Da die Verbindung keinen Schmp. hat, und nur ein ungenauer Zersetzungspunkt angegeben werden kann, wurde die Übereinstimmung noch durch Darstellung der Enneaacetyl-verbindungen erhärtet. Somit ist also auch durch die Synthese bewiesen, daß die Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure 3,6-Digalloyl-glucose ist.

Die beiden Monogalloyl-glucosen unterscheiden sich in ihrem Verhalten von der Digalloyl-glucose u. a. dadurch, daß sie in Wasser leichter und in Essigester sehr viel schwerer löslich sind als diese. Die Gerbstoff-Reaktionen treten bei den einfach galloylierten Glucosen noch mehr zurück als bei der Digalloylverbindung. So wird z. B. Gelatine-Lösung von den Monogalloyl-glucosen — im Gegensatz zur Digalloyl-glucose — nicht gefällt. Weitere Einzelheiten des chemischen Verhaltens sind im experimentellen Teil beschrieben.

Beschreibung der Versuche

I. 3-Galloyl-glucose

a) *Tribenzyl-galloyl-chlorid*

In ihren sehr kurzen Angaben empfehlen Cavallito und Buck[7]) Phosphorpentachlorid zur Darstellung des Säure-chlorids. Wir geben im nachstehenden eine Arbeitsvorschrift unter Verwendung von Thionyl-chlorid.

22 g vollkommen farblose, geruchlose und trockene Tribenzylgallussäure vom Schmp. 192° (nach C. u. B. 190°) werden mit 100 ccm Benzol und 100 ccm Thionyl-chlorid, das über 10 g gekochtem Leinöl destilliert[13]) war, unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht, bis — nach etwa einer Stunde — die Gasentwicklung beendet ist. Das Benzol und überschüssige Thionyl-chlorid werden i. V. bei 40° gründlich entfernt, darauf wird in 100 ccm heißem Benzol gelöst. Auf Zusatz von 250 ccm Petroläther (40—60° siedend) tritt bald Kristallisation des Chlorids ein. Nach 1 Stunde Stehens bei 0° wird abgesaugt und im

[13]) H. Meyer und K. Schlegel, M. 34, 569 (1913).

Exsiccator über H_2SO_4 und KOH getrocknet. Das Säure-chlorid wird so in reinem, geruch- und farblosem Zustand, bei 115—116° schmelzend und in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Es ist leicht löslich in warmem Benzol, Dioxan und Chloroform, schwer löslich in Äther und Petroläther. Hat man unreine Ausgangsstoffe verwendet, oder zu hoch erhitzt, so ist es meist unmöglich, durch Umkristallisieren — wozu sich sonst Benzol/Petroläther oder Dioxan/Petroläther eignen — noch ein reines Chlorid zu erhalten; es empfiehlt sich dann eher, das unreine Produkt wieder auf Tribenzyl-gallussäure zu verarbeiten.

b) *3-Tribenzylgalloyl-diaceton-glucose* (II)

Zu einer Lösung von 26 g Diaceton-glucose in 100 ccm abs. Äther fügt man 4 g Natrium in Schnitzeln. Der Kolben wird mit einem $CaCl_2$-Rohr verschlossen. Wenn nach etwa 12 Stunden die Wasserstoff-entwicklung aufgehört hat, wird das überschüssige Metall mit einem spitzen Glasstab entfernt. In die schwach gelb gefärbte Lösung der Natriumverbindung trägt man darauf eine mäßig warme Lösung von 46 g Tribenzyl-galloyl-chlorid in 300 ccm abs. Benzol ein. Es entsteht eine Gallerte, die sich bei 3-tägigem Stehen bei etwa 25° sichtlich vermindert. Die gefärbte Lösung wird vom Natriumchlorid-Gel über Talkum abgesaugt und das nahezu farblose Filtrat i. V. eingedampft. Hinterbleibt ein heller, kristalliner Rückstand, so kristallisiert man zweimal aus je 350 ccm Äthanol um und erhält 45 g (66% d. Th.) reine Tribenzylgalloyl-diaceton-glucose. — Wenn das ätherisch/benzolische Filtrat braun gefärbt ist, oder wenn durch Feuchtigkeitseinwirkung unvollständige Umsetzung stattgefunden hat, löst man den Verdampfungsrückstand in 150 ccm heißem Aceton. Beim Abkühlen kristallisiert aus der Lösung ein Abkömmling der Tribenzyl-gallussäure vom Schmp. 165,5°, vermutlich das Anhydrid[14]), aus. Das acetonische Filtrat wird — zuletzt i. V. — eingedampft, und der Rückstand aus viel Petroläther (60—80° siedend) umkristallisiert, wobei die braunen Verunreinigungen ungelöst bleiben.

3-Tribenzylgalloyl-diaceton-glucose bildet farblose Nadeln, die bei 110—112°[15]) schmelzen. Sie ist leicht löslich in Essigester, Aceton, Benzol, Chloroform und Dioxan, schwer löslich in Äther, Alkohol und Petroläther, unlöslich in Wasser.

$C_{40}H_{42}O_{10}$ (682,7) Ber. C 70,37 H 6,22
Gef. » 70,46 » 6,15[16])

$[\alpha]_D^{20} = -37{,}1 \pm 0{,}3°$ (Aceton, c = 4,5).

c) *3-Tribenzylgalloyl-1,2-aceton-glucose* (V)

20 g der vorigen Verbindung werden in 80 ccm Aceton gelöst, mit 200 ccm 2n-Schwefelsäure versetzt und bei 20° aufbewahrt. Der Hydrolysenverlauf wird polarimetrisch verfolgt. Nach 40—50 Stunden ist der Anstieg von $[\alpha]_D$ bei —23° beendet. Nun wird unter starkem Turbinieren in 4 l Wasser eingetropft und mit 2n-Ammoniak gegen Lackmus neutralisiert. Man läßt die abgeschiedenen weißen Flocken sich an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln und saugt zuerst die klare Lösung und zuletzt die Substanz ab. Das trockene Produkt wird in 200 ccm heißem Benzol gelöst und 250 ccm Petroläther zugefügt. Beim Abkühlen kristallisiert die Verbindung aus und wird aus 400 ccm CCl_4 umkristallisiert. Ausbeute 12 g (65% d. Th.). Von diesem Lösungsmittel hält die Substanz hartnäckig einen Teil zurück, der auch bei 30-stündigem Trocknen bei 130°/1 mm nicht vollständig abgegeben wird. Die Analysen weisen auf 1 Tribenzylgalloyl-monoaceton-glucose

[14]) Die Hydrolyse dieser Verbindung mit alkoholischer Kalilauge führt zu Tribenzyl-gallussäure, Verkochen mit Methanol zu Tribenzyl-gallussäure-methylester $C_{29}H_{26}O_5$, Schmp. 98°, OCH_3 gef. 6,99, ber. 6,83.

[15]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

[16]) Alle C-, H- und N-Bestimmungen wurden von Herrn Dr. F. Fischer, Knoll A.G., durchgeführt, welchem wir für seine Freundlichkeit bestens danken.

+1/6 CCl_4 hin. Aus Methanol/Wasser wird die Verbindung mit gleichem Schmp. aber stimmenden Analysen erhalten. Sie kristallisiert in Form langer, feiner, weißer Nadeln, die bei 149,5° schmelzen. Sie löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Essigester, Benzol, Chloroform, Aceton und Dioxan, schwer in Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther und gar nicht in Wasser. Zur Analyse wurde bei 100° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{37}H_{38}O_{10}$ (642,7)	Ber.	C 69,14	H 5,96	Isopropyliden 14,5
	Gef.	» 69,29	» 6,02	» 14,2[17])

$[\alpha]_D^{20} = -12{,}4 \pm 0{,}4°$ (Aceton, c = 4,5).

d) *3-Tribenzylgalloyl-glucose* (III)

10 g von II werden in 450 ccm Aceton gelöst, das durch Kochen mit Kaliumpermanganat gereinigt ist. Nach Zusatz von 130 ccm 2n-Salzsäure wird 7 Tage bei 40° aufbewahrt. Der Drehungsanstieg ist nach dieser Zeit bei +18° beendet. Eine Stufe in der Reaktionskurve, die der Abspaltung der 5,6-ständigen Acetongruppe allein entsprechen würde, tritt unter diesen Bedingungen nicht auf. Nun wird unter starkem Turbinieren in 2,5 l Wasser eingetropft, die flockige Ausfällung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Darauf wird in möglichst wenig Essigester heiß gelöst und das gleiche Volumen heißen Di-n-propyläthers zugefügt. Beim Abkühlen scheidet sich die Verbindung kristallisiert ab. Sie wird noch einmal aus Essigester/Propyläther, dann aus Wasser/Aceton umkristallisiert. Ausbeute 7 g (80% d. Th.). Die Substanz kristallisiert aus wasserhaltigen Lösungsmitteln in langen, feinen, farblosen Nadeln, die 2 Mole Kristallwasser enthalten und lufttrocken bei 156—158° schmelzen. Aus wasserfreien Lösungsmitteln umkristallisiert, oder nach dem Trocknen (zuerst im Vakuum-Exsiccator, dann bei 100°/1,5 mm; ohne Vortrocknung sintert die Substanz beim Erhitzen auf 100°) schmilzt die Verbindung bei 144—146°. Sie ist leicht löslich in Dioxan, Tetrahydrofuran und Butanol, weniger leicht in Methanol, Äthanol, Essigester, Aceton, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther. In getrocknetem Zustand ist sie schwach hygroskopisch.

$C_{34}H_{34}O_{10} \cdot 2\,H_2O$ (638,6)	Ber.	C 63,95	H 6,00	H_2O 5,65
	Gef.	» 63,82	» 6,28	» 5,75
$C_{34}H_{34}O_{10}$ (602,6)	Ber.	C 67,76	H 5,69	
	Gef.	» 67,51	» 5,76	

$[\alpha]_D^{20} = +29{,}8 \pm 0{,}4°$ (wasserfreie Subst., Aceton, c = 1,3).

In Dioxan mit einem Zusatz von Pottasche und ein wenig Wasser wurde über einen längeren Zeitraum hinweg keine Drehungsänderung festgestellt. Auch verd. Ammoniak rief keine Acylwanderung hervor.

e) *3-Galloyl-glucose*

10 g der vorigen Verbindung werden in 250 ccm Methanol in Gegenwart von 2 g 2-proc. Palladium-Tierkohle hydriert. Es ist notwendig, die Reaktion durch Erwärmen auf 25° in Gang zu bringen. Sie war nach 3 1/2 Stunden unter Aufnahme von 1260 ccm Wasserstoff (ber. 1240 ccm) beendet. Die Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, mit Äthanol nachgewaschen und i. V. eingedampft. Die zurückbleibende, farblose, schaumige Substanz wird in wenig Wasser gelöst und im Vakuum-Exsiccator eingedunstet. Es hinterblieben 5,4 g (98% d. Th.) einer farblosen, spröden Masse.

[17]) Pregl-Roth, Quant. organ. Mikroanalyse, 4. Aufl. Berlin 1935, S. 249. Wegen der Schwerlöslichkeit der Subst. in Wasser wurde bei der Abspaltung des Acetons Eisessig zugesetzt, der durch 3-maliges 24-stündiges Kochen mit 15 g Chromtrioxyd pro Liter und anschließende fraktionierte Destillation gereinigt war.

Werden 0,5 g Substanz in 100 ccm Essigester heiß gelöst und auf etwa 20 ccm eingeengt, so fällt die 3-Galloyl-glucose in Form eines weißen, filtrierbaren Pulvers wieder aus, das unter dem Mikroskop nicht eindeutig kristallin erscheint. Beim langsamen Eindunsten der Essigester-lösung erhält man ein syrupöses Präparat. Zahlreiche Kristallisationsversuche, auch der einzelnen Fraktionen bei der Gegenstromverteilung mit Butanol/Wasser blieben erfolglos. Die Einheitlichkeit der Verbindung wurde durch Papierchromatographie[9]) bestätigt.

3-Galloyl-glucose ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton und Tetrahydrofuran, viel schwerer in Essigester. In abs. Dioxan ist sie schwer löslich, in Äther, Benzol und Petroläther fast unlöslich. Die Eisenchlorid-Reaktion in alkoholischer Lösung ist tiefblau.

0,5-proc. Gelatine-lösung wird von einer conc. wäßrigen Lösung der 3-Galloyl-glucose nicht gefällt. Eine 10-proc. alkoholische Lösung ergibt mit dem gleichen Volumen einer 5-proc. alkoholischen Arsensäure-lösung keine Veränderung. Eine conc. wäßrige Lösung ergibt mit Brucin-acetat keine Fällung. Eine 0,5-proc. alkoholische Lösung führt mit dem gleichen Volumen einer 0,5-proc. alkoholischen Kaliumacetat-lösung einen amorphen Niederschlag herbei, der in mehr Alkohol in der Wärme, oder auf Zusatz von wenig Wasser in Lösung geht. Fügt man zu einer conc. wäßrigen Lösung die doppelte Menge Kalkwasser, so entsteht beim Schütteln eine smaragdgrüne Färbung, die nach einiger Zeit unter Trübung und Gelbfärbung verblaßt. Setzt man zu einer verd. wäßrigen Lösung einige Tropfen Ammonium-vanadat-lösung, so entsteht eine dunkel olivgrüne Färbung, die auf Zusatz einiger Tropfen verd. Schwefelsäure schon in der Kälte über Rot und Grüngelb allmählich grasgrün wird.

Die Gesamtausbeute an 3-Galloyl-glucose, bezogen auf eingesetzte Diacetonglucose, beträgt 51% d. Th.

Zur Analyse und Drehung wurde die pulverisierte Substanz bei 57° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{13}H_{16}O_{10}$ (332,3)	Ber.	C 46,99	H 4,85
	Gef.	» 47,02	» 4,95

$[\alpha]_D^{20} = +47{,}2 \pm 0{,}2°$ (abs. Äthanol, c = 5,2).

f) *3-Triacetylgalloyl-tetraacetyl-glucose*

1,1 g trockene 3-Galloyl-glucose wurden in einem Gemisch von 4,5 g Essigsäure-anhydrid und 7,5 g trockenem Pyridin 2 Tage bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 40° aufbewahrt. Darauf wurde unter Umrühren langsam in 70 ccm eisgekühlte 2n-Schwefelsäure eingetragen. Nach einstündigem Stehen bei 0° und Verreiben konnte abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen werden. Das rohe Produkt wurde in 200 ccm Dipropyläther heiß gelöst und filtriert. Bei sehr langsamer Abkühlung trat Kristallisation neben amorpher Abscheidung ein. Nun wurde erneut in 15 ccm Dipropyläther unter Zusatz von wenig Methanol gelöst und die Lösung der Verdunstung überlassen. Dabei trat völlige Kristallisation ein. Schließlich wurde das soweit gereinigte Produkt in 200 ccm warmem Äther gelöst, die Lösung auf 100 ccm eingeengt und dann der freiwilligen Verdunstung bis auf 20 ccm überlassen. Das dabei schön auskristallisierende Heptaacetat wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 0,5 g (23% d. Th.).

Die Acetyl-Verbindung kristallisiert in farblosen, länglichen Prismen und schmilzt bei 149—151°. Sie löst sich leicht in Methanol, Essigester, Benzol, Chloroform, Dioxan und Eisessig, weniger leicht in Äthanol, Butanol und Tetrachlor-kohlenstoff, schwer in Äther, Dipropyläther und Cyclohexan und gar nicht in Wasser. Zur Analyse wurde bei 80° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{27}H_{30}O_{17}$ (626,5)	Ber.	C 51,75	H 4,83
	Gef.	» 51,84	» 4,92

$[\alpha]_D^{20} = +15{,}2 \pm 0{,}7°$ (Aceton, c = 3).

II. 6-Galloyl-glucose

a) *1,2-Aceton-3,5-benzal-glucose* (VI)[18])

15 g 1,2-Aceton-3,5-benzal-6-acetyl-glucose[19]) werden in 120 ccm Methanol, das 2,5 g NaOH enthält, 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Der beim Abkühlen entstehende Kristallbrei wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Man erhält — bei Aufarbeiten der Mutterlaugen — insgesamt 12,5 g (95% d. Th.) reine Aceton-benzal-glucose vom Schmp. 149°.

b) *1,2-Aceton-3,5-benzal-6-tribenzylgalloyl-glucose* (VII)

15 g der vorigen Verbindung und 23 g Tribenzylgalloyl-chlorid werden mit 80 ccm trockenem Chloroform und 10 g frisch dest. Chinolin versetzt. Beim Umschütteln tritt unter Rosa-färbung bald Auflösung ein. Man läßt verschlossen 12 Stunden bei 40° und 4 Tage bei 60° stehen. Nun fügt man zu der schwach grün gewordenen Lösung nochmals 100 ccm Chloroform, schüttelt zweimal mit insgesamt 150 ccm 2n-Schwefelsäure, dann mit Wasser, gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-lösung und wieder mit Wasser aus. Die mit Natriumsulfat getrocknete chloroformische Lösung wird i. V. eingedampft und der Rückstand in 150 ccm Benzol gelöst. Hier scheidet sich beim Stehen eine kleine Menge von Kristallen aus, von der abgesaugt wird. Nun wird zur benzolischen Lösung die doppelte Menge Petroläther gefügt. Allmählich tritt Kristallisation zum dicken Brei ein. Man kristallisiert aus Benzol/Petroläther um und erhält 29 g (80% d. Th.) Ausbeute.

Die Substanz kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln, die bei 144—145° schmelzen und in Essigester, Benzol, Chloroform, Aceton, Tetrachlor-kohlenstoff und Dioxan leicht, in Methanol, Äthanol, Äther, Dipropyläther und Petroläther schwer und in Wasser unlöslich sind. Zur Analyse wurde aus Dipropyläther und aus Äthanol umkristallisiert und bei 90° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{44}H_{42}O_{10}$ (730,8) Ber. C 72,31 H 5,79
Gef. » 72,51 » 5,86

$[\alpha]_D^{20} = +4{,}1 \pm 0{,}4°$ (Chloroform, c = 4).

Die Darstellung der Verbindung nach der Pyridin-Methode ergab nur 22% der theoretischen Ausbeute. Noch schlechter (10% Ausbeute) verlief die Tribenzylgalloylierung in flüssigem Ammoniak mit Kalium. Versuche, die Monoaceton-benzal-glucose analog der Diaceton-glucose zu acylieren, scheiterten daran, daß auch gepulvertes Kalium im indifferenten Lösungsmittel bemerkenswerterweise kaum mit der in 6-Stellung freien Zucker-komponente reagierte.

c) *6-Tribenzylgalloyl-glucose* (VIII)

Eine Lösung von 27 g der vorigen Verbindung in 650 ccm Tetrahydrofuran wird mit 185 ccm 4n-Schwefelsäure versetzt und bei 40° aufbewahrt. Die spez. Drehung steigt nur wenig, von +11,2° auf +15,7°. Nach 9 Tagen wird unter lebhaftem Turbinieren in 3,5 l Wasser eingetropft, mit 2n-Ammoniak gegen Lackmus neutralisiert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (22 g) wird in Aceton/Benzol (1:1) heiß gelöst, dann wird zur Hälfte eingedampft. Nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Benzol ergibt 12 g (55% d. Th.) reine Substanz. Sie kristallisiert in feinen, verfilzten, farblosen Nadeln und schmilzt bei 178—179°. Leicht löslich in Tetrahydrofuran, weniger leicht in Aceton, Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol, schwer löslich in Äther, Petroläther und CCl_4 und unlöslich in Wasser. Die trockene Substanz ist

[18]) P. Brigl und H. Grüner, B. 65, 1428 (1932).
[19]) K. Freudenberg und G. Hüll, B. 74, 239 (1941).

hygroskopisch. Aus wäßrigen Lösungsmitteln kristallisiert sie wasserhaltig. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Aceton/Wasser umkristallisiert und bei 100° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet (Verlust 5%).

$C_{34}H_{34}O_{10}$ (602,6)	Ber.	C 67,76	H 5,69
	Gef.	» 67,50	» 5,69

$[\alpha]_D^{20} = +17{,}8 \pm 0{,}3°$ (Aceton, c = 1).

Zur Weiterverarbeitung auf 6-Galloyl-glucose können auch Präparate mit etwas tieferem Schmp. verwandt werden, die man mit 85-proc. Ausbeute erhält.

d) *6-Galloyl-glucose* (IX)

6 g 6-Tbg-glucose werden in 150 ccm Methanol durch Erwärmen teilweise in Lösung gebracht und zu 1,5 g Palladium-Tierkohle (in 50 ccm Methanol vorhydriert) gegeben. Bei 25° (vgl. Abschn. Ie) setzt die Hydrierung rasch ein. In 3 Stunden wurden 710 ccm Wasserstoff (ber. 700 ccm) aufgenommen, und die Hydrierung kam zum Stillstand. Die methanolische Lösung, nach Abfiltrieren und Nachwaschen mit Methanol i. V. zur Trockene gedampft, hinterläßt eine farblose, schaumig erstarrte Masse, die in wenig Wasser aufgenommen wird. Wenn die Lösung im Vakuum-Exsiccator zum dickflüssigen Syrup eingedunstet wird, tritt spontane Kristallisation ein. Nach 24 Stunden wird mit Essigester verrieben und abgesaugt. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus wenig Wasser wird die Verbindung völlig rein erhalten. Ausbeute 2,6 g (80% d. Th.). Die Gesamtausbeute an 6-Galloyl-glucose, bezogen auf eingesetzte Mono-aceton-benzal-glucose, beträgt 54% der theoretisch möglichen.

6-Galloyl-glucose sintert bei 110°; bei 166° tritt Zersetzung unter allmählicher Braunfärbung ein. Sie löst sich gut in Wasser, Methanol und Äthanol, weniger gut in Aceton und Dioxan, schwer in Essigester und fast gar nicht in Äther, Benzol, Chloroform und Petroläther. Im Verhalten gegen Eisenchlorid, Gelatine, Arsensäure, Brucin, Kaliumacetat, Kalkwasser und Ammonium-vanadat stimmt sie mit 3-Galloyl-glucose (vgl. Abschn. Ie) völlig überein. Das Papierchromatogramm[9]) zeigt, daß eine einheitliche Verbindung vorliegt. Die lufttrockene Substanz enthält 2 Mole Kristallwasser, die bei 78° und 1,5 mm über P_2O_5 abgegeben werden.

$C_{13}H_{16}O_{10} \cdot 2\,H_2O$ (368,3)	Ber.	H_2O 9,78	Gef. 9,82
$C_{13}H_{16}O_{10}$ (332,3)	Ber.	C 46,99	H 4,85
	Gef.	» 46,57	» 5,07

$[\alpha]_D^{20} = +51{,}5 \pm 1{,}5°$ (Wasser, c = 1,9, nach 15 Minuten),

$[\alpha]_D^{20} = +36{,}8 \pm 1{,}5°$ (Wasser, c = 1,9, Enddrehung nach 12 Stunden).

Aus der Mutarotationskurve wird eine Anfangsdrehung von +54,5° extrapoliert.

$[\alpha]_D^{20} = +64{,}7 \pm 0{,}8°$ (abs. Äthanol, c = 2,1, nach 10 Minuten),

$[\alpha]_D^{20} = +51{,}2 \pm 0{,}8°$ (abs. Äthanol, c = 2,1, nach 7 Tagen).

e) *6-Triacetylgalloyl-tetraacetyl-glucose*

1 g wasserfreie 6-Galloyl-glucose wurde unter Kühlung mit 4,5 ccm Essigsäureanhydrid und 7,5 ccm trockenem Pyridin gemischt und im verschlossenen Gefäß 2½ Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Darauf wurde langsam und unter Rühren in 70 ccm eisgekühlte 2n-Schwefelsäure eingegossen. Das syrupös ausfallende, helle Acetylierungsprodukt verfestigte sich nach 1½stündigem Stehen unter Eiskühlung und Reiben mit dem Glasstab. Das mit Wasser neutral gewaschene und gut getrocknete Rohprodukt wurde in 40 ccm Äthanol

unter Zusatz von wenig Dipropyläther warm gelöst. Die etwas abgekühlte Lösung wurde mit Kristallen, die bei Lösungsversuchen aufgetreten waren, geimpft und schied eine mit amorphen Anteilen gemischte Kristallisation ab. Diese wurde isoliert, in 200 ccm heißem Dipropyläther gelöst und von ungelöst gebliebenen Anteilen filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats trat vollständige Kristallisation ein. Nun wurde noch einmal aus Dipropyläther und zweimal aus je 30 ccm Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,75 g (40% d. Th.).

Das Heptaacetat kristallisiert aus Äthanol in farblosen, feinen, langgestreckten Prismen, die bei 102—104° schmelzen. Es ist leicht löslich in Aceton, Essigester und Chloroform, weniger gut in Methanol, schwer löslich in Äthanol, Benzol, Äther, Cyclohexan und CCl_4, unlöslich in Wasser.

Zur Analyse und Drehung wurde bei 80° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{27}H_{30}O_{17}$ (626,5) Ber. C 51,75 H 4,83
Gef. » 51,89 » 4,94

$[\alpha]_D^{20} = +81{,}3 \pm 1°$ (Aceton, c = 3,2).

f) *p-Bromphenyl-osazon der 6-Galloyl-glucose*

0,5 g 6-Galloyl-glucose, 0,52 g p-Bromphenyl-hydrazin, 2,8 ccm n-Salzsäure und 0,8 g Natriumacetat wurden in 10 ccm Wasser 75 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Es schied sich ein gelbbraunes Öl ab, das beim Erkalten erstarrte. Das rohe Osazon wurde, nachdem es mit wenig Äther verrieben und die (braune) ätherische Lösung abgegossen worden war, viermal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, indem es in der Hitze in 80-proc. Äthanol gelöst und mit wenigen Tropfen Wasser versetzt wurde, bis die auftretende Trübung gerade noch verschwand. Die Ausbeute ist gering.

Die Verbindung kristallisiert in gelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln, die bei 186—187° schmelzen. Sie ist leicht löslich in Äthanol, Aceton und Essigester, mäßig löslich in Äther, schwer löslich in Benzol, Petroläther und Wasser. Die Eisenchlorid-Reaktion ist positiv.

$C_{25}H_{24}O_8N_4Br_2$ (668,3) Ber. C 44,93 H 3,62 N 8,38
Gef. » 45,20 » 4,06 » 8,30

$[\alpha]_D^{21} = -28{,}6 \pm 7°$ (abs. Äthanol, c = 0,2).

III. 3,6-Digalloyl-glucose

a) *3,6-Ditribenzylgalloyl-monoaceton-glucose* (X)

11,1 g getrocknete 3-Tribenzylgalloyl-monoaceton-glucose (V) und 7,4 g Tribenzylgalloyl-chlorid (0,98 Mol) wurden mit 6 g frisch dest. Chinolin und 60 ccm getrocknetem Chloroform versetzt und verschlossen 2 Tage bei 40° und 4 Tage bei 60° aufbewahrt. Darauf wurde die schwach braune Lösung mit 50 ccm Chloroform verdünnt, zweimal mit je 50 ccm 2n-Salzsäure, dann mit Wasser, mit Hydrogencarbonat-lösung und wiederum mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und — zuletzt im Vakuum — eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 l heißem Methanol gelöst. Die bei langsamem Abkühlen entstehende, z. T. kristalline Abscheidung wurde durch Aufbewahren im Eisschrank vervollständigt. Zur weiteren Reinigung wurde in 200 ccm Aceton bei 40° gelöst und mit soviel Wasser versetzt, daß die entstehende Trübung beim Umschütteln gerade noch verschwand. Auf Animpfen oder nach längerem Stehen trat Kristallisation ein. So wurden 13,1 g (63% d. Th.) des Reaktionsproduktes vom Schmp. 105° erhalten, die für die weitere Verarbeitung genügend rein sind. Die Mutterlauge ergibt noch eine kleine Menge derselben Substanz.

Zur vollständigen Reinigung wurde aus Dipropyläther umgelöst, die Gallerte (Kristallisation tritt erst nach Wochen ein) abgesaugt und nochmals aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Die Verbindung bildet lange, farblose Nadeln, die bei

109—110° schmelzen. Sie löst sich leicht in Essigester, Aceton, Benzol, Chloroform und CCl_4, weniger gut in Methanol, Äthanol, warmem Äther und warmem Petroläther und gar nicht in Wasser. Zur Analyse und Drehung wurde bei 80° und 1 mm über P_2O_5 getrocknet. Die getrocknete Substanz ist hygroskopisch.

$C_{85}H_{60}O_{14}$ (1065,1) Ber. C 73,29 H 5,86
Gef. » 72,84 » 5,80

$[\alpha]_D^{20} = -24{,}9 \pm 0{,}8°$ (Aceton, c = 4).

b) *3,6-Ditribenzylgalloyl-glucose* (XI)

15,7 g der vorigen Verbindung werden in 580 ccm Tetrahydrofuran gelöst, mit 180 ccm 4n-Schwefelsäure versetzt und bei 37° aufbewahrt. Nach 33 Tagen ist der Drehungsanstieg beendet (+17°). Unter mechanischem Rühren wird die Hydrolysenlösung in die dreifache Menge Wasser eingetropft und mit Ammoniak gegen Lackmus neutralisiert. Die flockig ausgeschiedene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, dann aus Dioxan/Wasser und aus Aceton umkristallisiert. 8 g (55% d. Th.), die zwischen 130° und 140° schmelzen und für die weitere Verarbeitung rein genug sind.

Durch mehrfaches Umkristallisieren steigt der Schmp. auf 144—145° an. Die Verbindung kristallisiert in farblosen, langen Nadeln und ist leicht löslich in Essigester und Dioxan, weniger leicht in Aceton und Chloroform, schwer in Methanol, Äthanol, Äther, Benzol und CCl_4, unlöslich in Wasser und Petroläther. Die sehr hygroskopische Substanz wurde zur Analyse und Drehung bei 100° und 1,5 mm über P_2O_5 getrocknet.

$C_{82}H_{56}O_{14}$ (1025,1) Ber. C 72,64 H 5,51
Ber. » 72,02 » 5,53

$[\alpha]_D^{20} = +33{,}9 \pm 1{,}5°$ (Essigester, c = 2,2).

c) *3,6-Digalloyl-glucose* (XII)

2,4 g der Hexabenzylverbindung wurden zu 0,5 g in 150 ccm Methanol vorhydrierter Palladium-Tierkohle gegeben. Durch Erwärmen auf 30° wurde die Hydrierung der Suspension in Gang gebracht. Nach 11 Stunden und Verbrauch von 350 ccm Wasserstoff (ber. 330 ccm) kam die Reaktion zum Stillstand. Das Hydrierungsprodukt wurde isoliert, in Wasser aufgenommen und die wäßrige Lösung i. V. auf 20 ccm eingeengt. Die Kristallisation setzte sofort ein und wurde durch mehrstündiges Kühler. auf 0° vervollständigt. Es wurde einmal aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0,8 g (70% d. Th.). Die gesamte Ausbeute, bezogen auf eingesetzte Diaceton-glucose, beträgt 10% d. Th.

Die synthetische 3,6-Digalloyl-glucose ist identisch mit der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure. Einen charakteristischen Schmelz- oder Zersetzungspunkt besitzt die Verbindung nicht; bei etwa 165° sintert sie und zersetzt sich unscharf ab 185° unter Aufblähen und Braunfärbung. Die Löslichkeiten der synthetischen Verbindung stimmen mit denen der natürlichen[20]) überein. Im Papierchromatogramm[9]) zeigen beide den gleichen Rf-Wert. Die spez. Drehung fanden wir beim synthetischen, wie aber auch immer beim natürlichen Gerbstoff etwas tiefer als K. Freudenberg, der $+85 \pm 4°$ angegeben hat[20]).

$[\alpha]_D^{20} = +79 \pm 2°$ (wasserfreie Subst., abs. Äthanol, c = 2,3).

Übrigens zeigt Digalloyl-glucose eine schwache Mutarotation:
$[\alpha]_D^{20} = +76°$ (n. $3^1/_2$ Tagen).

---

[20]) K. Freudenberg, B. **52**, 1245 (1919).

Zur weiteren Identifizierung stellten wir von der synthetischen 3,6-Digalloyl-glucose und der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure die Enneaacetyl-verbindung[21]) dar. Der Schmp. und Mischschmp. 177—179° und die spez. Drehung $+39{,}8 \pm 1{,}4°$ (Aceton, c = 2,1) zeigen die Übereinstimmung, die überdies noch durch übereinstimmende Debye-Scherrer-Aufnahmen[22]) erhärtet wurde.

Zu den von K. Freudenberg beschriebenen Reaktionen der Digalloyl-glucose aus Chebulinsäure[20,21]) haben wir zum Vergleich mit den Monogalloyl-glucosen noch folgende hinzuzufügen:

Aus einer 0,5-proc. alkoholischen Lösung der Digalloyl-glucose wird durch Zusatz einer 0,5-proc. alkoholischen Kaliumacetat-lösung das farblose, amorphe Kaliumsalz gefällt, das in viel warmem Alkohol, oder auf Zusatz von wenig Wasser in Lösung geht. — 0,125 g Digalloyl-glucose, 5 ccm Wasser und 1 Tropfen conc. Schwefelsäure wurden 2 Minuten gekocht. Zur erkalteten Lösung wurde 1 g Kochsalz gefügt und nach 10 Minuten filtriert. 3 ccm des Filtrats wurden zu einer Mischung aus 15 ccm Wasser und 12 Tropfen farbloser Ammonium-sulfid-lösung gegeben. Es entstand starke Trübung, die sich allmählich in helle, amorphe Flocken verwandelte. (6-Galloyl-glucose gibt diese Reaktion nicht.) — Alkoholische Arsensäure-lösung wird durch Digalloyl-glucose nicht koaguliert; Brucin-acetat erzeugt keine Fällung. — Fügt man zu einer verd., wäßrigen Lösung von Digalloyl-glucose einige Tropfen Ammonium-vanadat-lösung, so entsteht eine dunkel-olivgrüne Färbung. Diese schlägt auf Zusatz einiger Tropfen verd. Schwefelsäure — im Gegensatz zur Chebulinsäure — schon in der Kälte über Rot nach Grüngelb um und wird allmählich grasgrün. Der Umschlag erfolgt etwas langsamer als bei den Monogalloyl-glucosen.

Papierchromatographie der Gallotannine

IX. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Rudolf Lademann*

Über die Papierchromatographie von Gerbstoffen fanden wir im Schrifttum nur eine kurze Angabe von R. A. Evans, W. H. Parr und W. C. Evans[2]), die neben einer Anzahl von Phenolen und Naphtholen auch Pyrogallol, Gallussäure und Tannin untersucht haben. Im Zuge unserer Arbeiten über natürliche Gerbstoffe haben wir uns für diese Frage interessiert und teilen im Nachstehenden unsere bisherigen Ergebnisse und Erfahrungen mit.

Als geeignetes Lösungsmittel verwenden wir die organische Phase, die sich von der wäßrigen scheidet, wenn man 5 ccm Wasser, 4 ccm n-Butanol und 1 ccm Eisessig mischt; zu 10 ccm dieser Phase setzen wir 1 ccm Glykol. Wir arbeiten mit der üblichen Apparatur bei konstanter Temperatur von 20° und lassen die Flüssigkeit im Papier absteigen. Es ist für unsere Stoffklasse von

[21]) K. Freudenberg und B. Fick, B. 53, 1734 (1920).
[22]) Herrn K. Kohler danken wir bestens für die Ausführung der Aufnahmen.
[1]) VIII. Mitteilung, voranstehend.
[2]) Nature 164, 674 (1949).

entscheidender Bedeutung, daß das verwendete Papier völlig eisenfrei ist. Gute Erfahrungen haben wir bis jetzt nur mit Whatman 1-Papier gemacht. Unter den angegebenen Bedingungen wandert die Lösung in 20 Stunden etwa 35 cm.

Zur Sichtbarmachung bedienen wir uns in der Regel einer 0,5-proc. Lösung von Eisenchlorid in Methanol und bekommen noch bei Verwendung 0,05-proc. Lösungen der zu untersuchenden Stoffe deutliche Flecke, deren blaue Farbe mit der Zeit verblaßt, aber nicht vollständig verschwindet.

Die englischen Autoren[2]) verwenden eine gesättigte Lösung von diazotierter Sulfanilsäure in 50-proc. Äthanol und können damit noch Chromatogramme aus 0,01-proc. Substanzlösungen sichtbar machen. Beim Besprühen mit dieser Lösung färben sich die Flecke gelb. Bringt man das Chromatogramm dann in eine Ammoniak-Atmosphäre, so wird der Untergrund intensiv gelb, während die Flecke mit Ausnahme der Gallussäure (braun) farblos werden. Hat man Substanz-lösungen verwendet, die mehr als 1-proc. waren, so bleiben an Stelle der farblosen Flecke schwach violett bis braun gefärbte zurück. Die Chromatogramme sind nicht haltbar.

Auch durch Besprühen mit gesättigter Ammonium-vanadatlösung können wir die in unserer Tabelle aufgeführten Stoffe sichtbar machen. Die Empfindlichkeit entspricht der Eisenchlorid-Methode. Die Flecke färben sich in den meisten Fällen oliv-farben. Bei einigen Stoffen ist die Farbe beständig, bei anderen verblaßt sie. Wenn man die Chromatogramme nach der Vanadat-lösung mit 1n-Schwefelsäure besprüht, so ändern die Flecke ihre Farben in der in der Tabelle angegebenen Weise, so daß man außer den Rf-Werten noch eine Farbreaktion zur Verfügung hat, um einzelne Stoffe von anderen zu unterscheiden.

Glucose, die bei der Hydrolyse unserer Stoffe ebenfalls von Interesse ist, kann aus dem gleichen Lösungsmittel chromatographiert werden[3]), wird aber durch Besprühen mit 0,3-proc., ammoniakalischer Silbernitrat-lösung, der etwas Natronlauge zugefügt ist, sichtbar gemacht.

Aus der Tabelle seien einige bemerkenswerte Beobachtungen hervorgehoben. Chebulagsäure und Spaltsäure, deren Rf-Werte sich mit den Fehlergrenzen überschneiden, lassen sich durch die Entwicklung mit Vanadat/Schwefelsäure unterscheiden. Das gleiche gilt für Chebulagsäure einerseits und 3-Galloyl- und 6-Galloylglucose andererseits, ferner für Digalloyl-glucose und die beiden Monogalloyl-glucosen. Diese allerdings lassen sich im Papierchromatogramm bis jetzt noch nicht auseinanderhalten.

[3]) Ausgezeichnet eignet sich unser Lösungsmittel-gemisch, wie wir gemeinsam mit Dr. H. Zahn festgestellt haben, zur Papier-chromatographie von Aminosäure-Gemischen.

Tabelle

Nr.	Substanz 1-proc. Lösung	Rf-Werte	Entwickler			
			$FeCl_3$	Diaz. Sulfanilsre $+NH_3$	Vanadat	$+1n\text{-}H_2SO_4$
1	Chebulinsäure	0,64±0,04	blau	farblos	oliv, intensiv, bleibt	rötlich bis violett
2	Chebulagsäure	0,43±0,04	,,	,,	,,	blau
3	Chines. Tannin	0,79±0,01	,,	,,	schwarzblau, bleibt	n. 1 Min. farblos
4	Türk. Tannin	0,77±0,03	,,	,,	graublau b. oliv, bleibt	,,
5	Sumach	0,78±0,03	,,	,,	oliv, bleibt	,,
6	Gallussäure	0,79±0,03	,,	dunkelbraun	oliv, intensiv, bleibt	blau→braun
7	Spaltsäure*	0,41±0,04	,,	farblos	oliv, verblaßt rasch	blau, nach Sek. farblos
8	Hamamelitannin	0,57±0,04	,,	,,	oliv, verblaßt rasch	nach 1 Min. farblos
9	3,6-Digalloyl-glucose	0,50±0,03	,,	,,	,,	blau, nach Min. farblos
10	3-Galloyl-glucose	0,47±0,03	,,	,,	oliv, verblaßt rasch	blau, nach Sek. farblos
11	6-Galloyl-glucose	0,47±0,02	,,	,,	,,	,,
12	Glucogallin	0,53±0,03	,,	,,	oliv, verblaßt	blau, nach Min. farblos
13	Glucose	0,41±0,02				

*) Frisch bereitete Lösung

Auffallend ist, daß die Rf-Werte von Glucose über die Monogalloyl-glucosen, Digalloyl-glucose und Hamameli-tannin zu türkischem Tannin, Sumach, chinesischem Tannin und Gallussäure anscheinend mit dem Grad der Galloylierung ansteigen. Ob hier eine Gesetzmäßigkeit zugrunde liegt, müssen weitere Versuche klären; Glucogallin als glucosidische Verbindung fügt sich offenbar nicht in diese Reihe ein.

Besonderer Erwähnung bedürfen die hochgalloylierten Verbindungen 3, 4 und 5. Sie ergeben scharfe Flecke wie die einfachen

Stoffe und verhalten sich so, als wären sie selbst einheitlich. Daß chinesisches und türkisches Tannin Gemische sind, geht schon aus den Arbeiten E. Fischers[4]) hervor und ist von P. Karrer[5]) noch in aller Schärfe bewiesen worden. Auch Sumach ist ein Gemisch[6]). Aber so, wie wir die Papier-chromatogramme z. Z. ausführen, wandern diese hochgalloylierten Gerbstoffe ebenso wie auch die Gallussäure bis an die Grenze des feuchten Lösungsmittels[7]) und machen dort halt. Es bedarf also noch weiterer Versuche, um die (sehr wichtige) papier-chromatographische Trennung der hochgalloylierten Stoffe zu erreichen, was wir für durchaus realisierbar halten. Aber schon jetzt leistet uns die Papier-chromatographie wertvolle Dienste bei der Reinheitsprüfung und Identifizierung von einzelnen Verbindungen, seien sie aus der Pflanze oder synthetisch gewonnen, bei der qualitativen Analyse von Gemischen, bei der Baustein-analyse nach Hydrolysen und zur Kontrolle bei der Anreicherung und Isolierung neu aufzufindender Gerbstoffe.

Ringschlüsse mit α,α'-Dioxymuconsäure-estern

Von *Richard Kuhn* und *Karl Dury*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 21. Oktober 1950)

I. α,α'-Dioxymuconsäure-ester

Durch Einwirkung von Zink auf Ester der Brombrenztraubensäure sind wir zu α,α'-Dioxymuconsäure-estern gelangt[1]). In homogener Lösung läßt sich diese einfache Synthese verwirklichen, wenn man das Zink durch Nickeltetracarbonyl $Ni(CO)_4$ ersetzt[2]). Dabei haben wir etwa dieselben Ausbeuten erhalten.

Merkwürdig ist, daß den Estern der Brombrenztraubensäure $BrH_2C \cdot CO \cdot COOR$ (R = Methyl, Äthyl, n-Butyl, dl-sec.-Butyl)

[1]) B. **52**, 809 (1919).

[5]) P. Karrer, H. R. Salomon und J. Peyer, Helv. **9**, 3 (1923); P. Karrer, R. Widmer und M. Staub, A. **433**, 288 (1923).

[6]) W. Münz, Collegium **714**, 499 (1929).

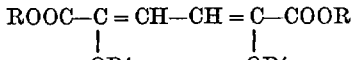
[7]) F. H. Burstall, G. R. Davies, R. P. Linstead und R. A. Wells, Chem. Soc. **1950**, 518, bezeichnen als „wet solvent front" die Grenze, bis zu welcher das feuchte Lösungsmittel (wäßrige Salzsäure + Butanol) wandert, während das trockene Lösungsmittel (Butanol) noch weiter läuft und zur „dry solvent front" gelangt.

[1]) R. Kuhn und K. Dury, Ann. **564**, 32 (1949).

[2]) Vgl. F. P. 890859 (I. G. Farbenindustrie A.-G., Ludwigshafen/Rhein).

— im Gegensatz zum Bromessigester — jegliche Reizwirkung auf die Schleimhäute abgeht. Der Methylester ist ein unauffällig riechendes Öl, das aus Äther oder Petroläther in weißen Nadeln vom Schmp. +5° erhalten wird. Mit Thioharnstoff liefert er glatt Amino-thiazolcarbonsäure-methylester[3]).

Die folgende Zusammenstellung verzeichnet die dargestellten α,α'-Dioxymuconsäure-ester und deren Acylderivate:



Substanz	Formel	R	R'	Schmp.	Ausb. % d. Th.
Dimethylester	$C_8H_{10}O_6$	$-CH_3$	$-H$	172°	3
Diaethylester	$C_{10}H_{14}O_6$	$-C_2H_5$	$-H$	160°	17
Diacetylderivat	$C_{14}H_{18}O_8$	$-C_2H_5$	$-CO-CH_3$	116°	
Dipropionylderivat	$C_{16}H_{22}O_8$	$-C_2H_5$	$-CO-C_2H_5$	54°	
Dibenzoylderivat	$C_{24}H_{22}O_8$	$-C_2H_5$	$-CO-C_6H_5$	140°	
Dimesylderivat	$C_{12}H_{18}O_{10}S_2$	$-C_2H_5$	$-SO_2-CH_3$	134°	
Di-n-butylester	$C_{14}H_{22}O_6$	$-C_4H_9$	$-H$	123°	12
Diacetylderivat	$C_{18}H_{26}O_8$	$-C_4H_9$	$-CO-CH_3$	50°	
Dibenzoylderivat	$C_{28}H_{30}O_8$	$-C_4H_9$	$-CO-C_6H_5$	100°	
Di-sec.-butylester	$C_{14}H_{22}O_6$	$-C_4H_9$	$-H$	132°	13
Dibenzoylderivat	$C_{28}H_{30}O_8$	$-C_4H_9$	$-CO-C_6H_5$	110°	

Dargestellt wurden die Acyl-verbindungen aus den Estern mit Säurechloriden oder Anhydriden in Pyridin. Sie sind teilweise schon durch kalte, verd. Lauge verseifbar; beim Dimesylderivat war kurzes Kochen erforderlich.

Derivate der Diketo-form. Die von F. Wille[4]) beschriebene Umwandlung des α,α'-Diketoadipinsäure-esters in die Dienolform gelingt leicht. Die Rückverwandlung des Dienols in den Diketoester ist noch nicht verwirklicht. Doch liefert der α,α'-Dioxymuconsäure-diäthylester leicht Derivate der Diketo-form, nämlich ein Bis-phenyl-hydrazon, ein Bisthiosemicarbazon und ein Di-oxim, das in verd. Lauge löslich ist und mit Kupferacetat in Methanol ein blaugraues, schwerlösliches Kupfersalz bildet.

Dehydrierung. Die starke Reduktionswirkung von α,α'-Dioxymuconsäure-ester gegenüber Dichlorphenol-indophenol, Methylenblau, Jod, Ferrichlorid u. a. hat bereits F. Wille[4]) beschrieben, doch gelang es nicht, das vermutete Dehydrierungsprodukt, den α,α'-Dioxo-dihydromuconsäure-ester, zu fassen. Nach zahlreichen erfolglosen Versuchen mit dem Diäthylester ($K_3Fe(CN)_6$, $HgAc_2$,

[3]) Äthylester: M. Steude, Ann. **261**, 25 (1891).
[4]) Ann. **538**, 237 (1939).

HgO, AgAc, $PbAc_4$ u. a.) fanden wir, daß der Dimethyl-ester in heißer Eisessiglösung mit der berechneten Menge Mercuriacetat oder Quecksilberoxyd im gewünschten Sinne reagiert:

$$H_3COOC{-}C(OH){=}CH{-}CH{=}C(OH){-}COOCH_3 \xrightarrow{-2H} H_3COOC{-}CO{-}CH{=}CH{-}CO{-}COOCH_3$$

Der erhaltene α,α'-Dioxo-dihydromuconsäure-dimethylester stellt leuchtend gelbe, lichtempfindliche Nadeln vom Schmp. 124° dar. Er ist allem Anscheine nach identisch mit einem Produkt (Schmp. 120—121°), das O. Th. Schmidt und H. Kraft[5]) im Rahmen einer Untersuchung über die Einwirkung von Diazomethan auf Mannozucker-säure durch spontane Zersetzung des bei 63 bis 64° schmelzenden α,α'-Dimethoxymuconsäure-dimethylesters in geringer Menge erhalten haben.

Hydrierung. Mit Palladium in Alkohol nimmt α,α'-Dioxymuconsäure-diaethylester (DMDAe) 2 Mole H_2 auf. Das Hydrierungsprodukt liefert nach Verseifung mit alkoholischer Lauge ein Gemisch von *meso-* (Schmp. 174°)[6]) und *dl*-α,α'-Dioxy-adipinsäure (Schmp. 146°)[6]), das bei 162—165° schmilzt.

Mit Aluminium-amalgam erhält man aus DMDAe eine Dihydro-verbindung vom Schmp. 92—94°, deren sterische Einheit-

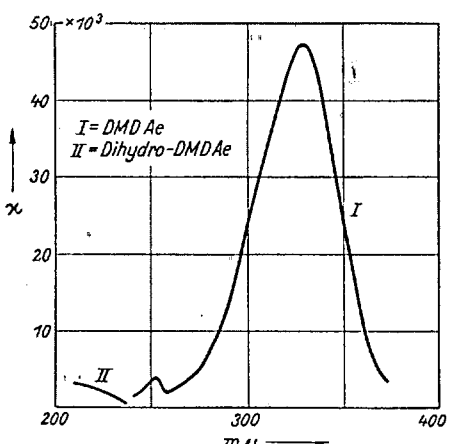


Fig. 1

lichkeit nicht erwiesen ist. Hinsichtlich der Lage der Doppelbindung erscheint die Substanz jedoch einheitlich. Sie zeigt keine nennenswerte Absorption bei Wellenlängen über 200 mμ, während DMDAe

[5]) Ber. **74**, 49 (1941).
[6]) Le Sueur, Soc. **93**, 719.

in Alkohol bei $\lambda = 325$ mμ ein Maximum mit $\varkappa = 48 \cdot 10^3$ zeigt (Fig. 1). Daraus ist zu schließen, daß bei der Amalgamhydrierung unter 1,4-Addition jegliche Konjugation unterbrochen wird und dem Dihydro-derivat die Konstitution ROOC—CHOH—CH=CH—CHOH—COOR zukommt, welche die Existenz von 2 meso- und 2 dl-Formen erwarten läßt. Bei Reduktion von Dibenzoyl-α,α'-dioxymuconsäure-diaethylester mit Aluminium-amalgam erhielten wir unter partieller Verseifung das Monobenzoyl-derivat einer Dihydroverbindung, das bei 59° schmilzt und auf der Zungenspitze kräftige Lokalanästhesie erzeugt.

Läßt man auf DMDAe in Eisessig-Pyridin Zinkstaub und Essigsäureanhydrid einwirken, so erhält man einen Halbester, dessen Verseifung mit methanolischer Kalilauge *trans,trans*-Muconsäure HOOC—$(CH=CH)_2$—COOH vom Schmp. 305° (Zers.) liefert. Diese bemerkenswerte Reaktions-folge, bei der 2 Hydroxylgruppen bzw. 2 Acetoxygruppen durch 2 H-Atome ersetzt werden, erinnert an die hydrierende Entfernung von 1 Acetoxygruppe aus den Oxalopolyen-carbonsäure-estern, von der R. Kuhn und Ch. Grundmann[7]) bei der Synthese der Dicarbonsäure HOOC—$(CH=CH)_7$—COOH Gebrauch gemacht haben.

II. Furan-α,α'-dicarbonsäure-ester

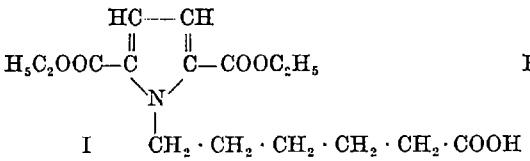
Löst man α,α'-Dioxymuconsäure-diaethylester (DMDAe) bei Raumtemperatur in conc. Schwefelsäure, so läßt sich nach einiger Zeit durch Zusatz von Wasser in nahezu berechneter Ausbeute der auf anderem Wege längst bekannte Furan-α,α'-dicarbonsäure-diaethylester ausfällen. In geringer Menge wird daneben der Halbester dieser Säure (Dehydroschleimsäure) erhalten. In entsprechender Weise ließ sich der Ringschluß mit dem Di-n-butylester sowie mit der Diacetyl-verbindung des Diaethylesters der α,α'-Dioxymuconsäure durchführen. Bemerkenswert für die Leichtigkeit des Ringschlusses ist, daß auch bei einem Versuch DMDAe mit Silbersulfat zu dehydrieren[8]) fast ausschließlich Dehydroschleimsäure-diaethyl-ester entstand.

III. Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-ester

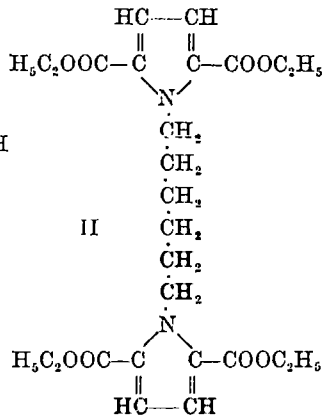
F. Wille[4]) hat durch Kondensation von α,α'-Diketo-adipinsäure mit Anilin in wäßriger Lösung N-Phenyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure und daraus mit Diazomethan den Dimethyl-ester erhalten. Wir haben aus den jetzt leichter zugänglichen Estern der Dioxymuconsäure mit Ammonacetat in Eisessig in sehr guter Ausbeute Ester der Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure und durch Kondensation mit

[7]) Ber. **70**, 1322 (1937).
[8]) Vgl. M. Kann und J. Tafel, Ber. **27**, 826 (1894).

primären Aminen N-substituierte Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-ester in meist sehr glatter Weise gewinnen können. Auch manche Aminosäuren wie Glykokoll, α- und β-Alanin und α-Aminobuttersäure reagieren wie primäre Amine. Als Beispiel sei das Kondensationsprodukt mit ε-Amino-capronsäure (I) formuliert. Während Hydrazinhydrat und p-Phenylendiamin mit nur 1 Aminogruppe in Reaktion traten, konnten mit Benzidin, mit Tetramethylen- und mit Hexamethylendiamin (II) N,N'-Dipyrrolderivate gewonnen werden.



I



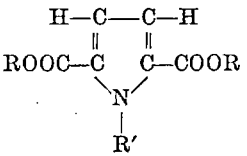
II

Phenylalanin, Tryptophan, Histidin, Lysin, Arginin, Ornithin konnten unter den eingehaltenen Bedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden. Dasselbe ergab sich für Cystein und Methionin sowie für Serin, α-Amino-γ-oxybuttersäure und α-Amino-δ-oxyvaleriansäure. Im Gegensatz zu α-Aminobuttersäure, die 46% d. Th. lieferte, reagierte auch α-Amino-iso-buttersäure nicht.

α-Aminopyridin, α-Aminothiazol und 2,6-Diamino-pyrimidin, die vielfach als Imino-verbindungen reagieren, entzogen sich dem Ringschluß zu Pyrrol-derivaten. Angesichts der Leichtigkeit, mit der Anilin mit DMDAe in Eisessig den Ringschluß zum Pyrrol-derivat eingeht (97,5% d. Th.), ist es auffallend, daß p-Aminobenzoesäure, p-Aminobenzoesäure-äthylester (Anästhesin), 4-Aminosalicylsäure (PAS) und p-Aminobenzol-sulfonamid (Prontosil album) unter Austritt von nur 1 Mol Wasser intensiv gelb gefärbte Kondensationsprodukte (1:1) liefern, aus denen bisher ein zweites Mol Wasser unter Bildung der entsprechenden farblosen Pyrrole nicht abgespalten werden konnte. Wir neigen der Anschauung zu, daß es sich hier um eine durch die p-Stellung von Carboxyl-, Carbäthoxy- und Sulfonamid-gruppen bedingte Behinderung des Reaktionsvermögens handelt, von der sich vorerst nur sagen läßt, daß sie offensichtlich keine sterischen Gründe hat. Daß es auf die p-Stellung ankommt, zeigt eindrucksvoll die 5-Aminosalicylsäure (NH_2: COOH = meta), welche — im Gegensatz zur 4-Aminosalicylsäure (NH_2:COOH = para) — in ausgezeichneter Ausbeute zum Pyrrol führt. Auch erscheint es für den Behinderungs-effekt wesentlich, daß die Aminogruppe unmittelbar an den Benzolkern geknüpft ist.

Die Homo-verbindungen von PAS und von Prontosil album, nämlich 4-Aminomethyl-salicylsäure*) $H_2N \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot (OH)COOH$ und Marfanil**) $H_2N \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot NH_2$ lassen keinen hemmenden Einfluß der p-ständigen Carboxyl- bzw. Sulfonamidgruppe erkennen und liefern mit DMDAe nahezu quantitativ die entsprechenden Pyrrolderivate.

Die folgende Zusammenstellung verzeichnet 36 Pyrrolderivate der allgemeinen Formel



die wir auf dem angegebenen Wege gewonnen haben.

Tabelle 1

A) Kondensationsprodukte mit primären Alkyl- und Aralkylaminen

Substanz	Formel	R'	R	Schmp. C°	Ausb. % d. Th.
Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure--diäthylester	$C_{10}H_{13}O_4N$	—H	$-C_2H_5$	77—78	95
,, -di-n-butylester	$C_{14}H_{21}O_4N$	—H	$-nC_4H_9$	32	97
,, -di-sec.-butylester	$C_{14}H_{21}O_4N$	—H	—sec. C_4H_9	60	75
,, freie Säure	$C_6H_5O_4N$	—H	—H	250 (Z.)	—
N-Methyl-α,α'-pyrrol-dicarbonsäure-diäthylester	$C_{11}H_{15}O_4N$	$-CH_3$	$-C_2H_5$	31	83
N-Äthyl- ,,	$C_{12}H_{17}O_4N$	$-C_2H_5$	$-C_2H_5$	48,5	87
N-i-Propyl- ,,	$C_{13}H_{19}O_4N$	$-iC_3H_7$	$-C_2H_5$	46	98
N-n-Butyl- ,,	$C_{14}H_{21}O_4N$	$-nC_4H_9$	$-C_2H_5$	33—34	88
N-i-Butyl- ,,	$C_{14}H_{21}O_4N$	$-iC_4H_9$	$-C_2H_5$	37—38	83
N-Cyclohexyl- ,,	$C_{16}H_{23}O_4N$	$-C_6H_{11}$	$-C_2H_5$	41	39
N-Allyl- ,,	$C_{13}H_{17}O_4N$	$-C_3H_5$	$-C_2H_5$	60	96
,, freie Säure	$C_9H_9O_4N$	$-C_3H_5$	—H	252 (Z.)	—
N-Benzyl- ,,	$C_{17}H_{19}O_4N$	$-CH_2 \cdot C_6H_5$	$-C_2H_5$	58	96
N-β-Oxyäthyl- ,,	$C_{12}H_{17}O_5N$	$-(CH_2)_2OH$	$-C_2H_5$	57	72
B) Kondensationsprodukte mit Diaminen					
N-Amino- ,,	$C_{10}H_{14}O_4N_2$	$-NH_2$	$-C_2H_5$	80	71
N-β-Aminoäthyl- ,,	$C_{12}H_{18}O_4N_2$	$-(CH_2)_2 \cdot NH_2$	$-C_2H_5$	116	45

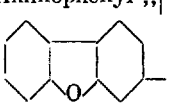
*) Siehe Anm. 34; R. Kuhn, F. Zilliken und H. Trischmann, Ber. **83**, 304 (1950).

) J. Klarer, Klin. Wschr. **20, 1250 (1941); C **1942**, II, 1483.

B′) Kondensationsprodukte mit Aminocarbonsäuren

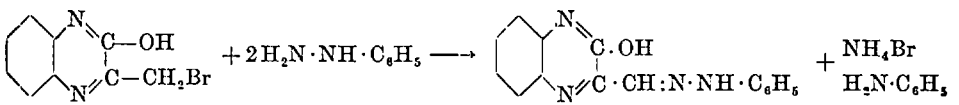
Substanz	Formel	R′	R	Schmp. C°	Ausb. % d. Th.
α,α′-Dicarbäthoxy-pyrrol-					
,, -N-essigsäure	$C_{12}H_{15}O_6N$	$-CH_2 \cdot COOH$	$-C_2H_5$	172	—
,, -N- ,, -methylester	$C_{13}H_{17}O_6N$	$-CH_2COOCH_3$	$-C_2H_5$	51	88
,, -N-β-propionsäure	$C_{13}H_{17}O_6N$	$-(CH_2)_2 \cdot COOH$	$-C_2H_5$	160—62	—
,, -N-α-propionsäure	$C_{13}H_{17}O_6N$	$-CH(CH_3)-COOH$	$-C_2H_5$	137—38	—
,, -N-α-buttersäure	$C_{14}H_{19}O_6N$	$-CH(C_2H_5)-COOH$	$-C_2H_5$	136	47
,, -N-ε-capronsäure	$C_{16}H_{23}O_6N$	$-(CH_2)_5 \cdot COOH$	$-C_2H_5$	64	96
C) N,N′-Dipyrrol-derivate					
N,N′-Tetramethylen-bis-(2,5-dicarbäthoxy-pyrrol)	$C_{24}H_{32}O_8N_2$	$-(CH_2)_4-$	$-C_2H_5$	110	39
N,N′-Hexamethylen- ,,	$C_{26}H_{36}O_8N_2$	$-(CH_2)_6-$	$-C_2H_5$	110	19
N-N′-p,p′-Diphenylen- ,,	$C_{32}H_{32}O_6N_2$	$-(C_6H_4)_2-$	$-C_2H_5$	207 (Z.)	—
D) Kondensationsprodukte mit primären aromatischen Aminen					
N-Phenyl-2,5-dicarbäthoxy-pyrrol	$C_{16}H_{17}O_4N$	$-C_6H_5$	$-C_2H_5$	117	98
,, -Dimethylester	$C_{14}H_{13}O_4N$	$-C_6H_5$	$-CH_3$	110	—
N-p-Diphenyl- ,,	$C_{22}H_{21}O_4N$	$-C_6H_4-C_6H_5$	$-C_2H_5$	101	89
N-α-Naphthyl- ,,	$C_{20}H_{19}O_4N$	$-C_{10}H_7(\alpha)$	$-C_2H_5$	136	97
N-β-Naphthyl- ,,	$C_{20}H_{19}O_4N$	$-C_{10}H_7(\beta)$	$-C_2H_5$	146	98
N-Trimethoxyphenyl-äthyl-2,5-dicarbäthoxypyrrol	$C_{21}H_{27}O_7N$	$-CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_2(OCH_3)_3$		91	97
N-3-Carboxy-4-oxy-phenyl ,,	$C_{17}H_{17}O_7N$	$-C_6H_3(COOH)(OH)$-3,4		171,5	71
N-3-Oxy-4-carboxy-benzyl- ,,	$C_{18}H_{19}O_7N$	$-CH_2C_6H_3(OH)(COOH)$-3,4		170	98
N-4-Sulfonamido-benzyl- ,,	$C_{17}H_{20}O_6N_2S$	$-CH_2-C_6H_4 \cdot SO_2NH_2$ (p)		126	97
N-2-Diphenylenoxyd- ,,	$C_{22}H_{19}O_5N$	*)		126	46
N-p-Aminophenyl- ,,	$C_{16}H_{18}O_4N_2$	$-C_6H_4-NH_2$ (p)		116	—

*)

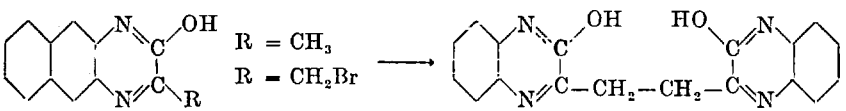


IV. Oxychinoxaline

Nach O. Hinsberg[9]) reagiert Brenztraubensäure mit o-Phenylendiamin unter Bildung von 2-Methyl-3-oxy-chinoxalin. Wie wir gefunden haben, erhält man dieselbe Substanz leichter, nämlich schon bei Zimmertemperatur in einer Ausbeute von 63% d. Th., wenn man den Methylester der Brenztraubensäure in Tetrahydrofuran mit o-Phenylendiamin zusammenbringt. Aus Brom-brenztraubensäure-methylester $BrH_2C \cdot CO \cdot COOCH_3$ erhielten wir unter diesen Bedingungen 2-Brommethyl-3-oxy-chinoxalin. Dieses liefert mit überschüssigem Phenyl-hydrazin das auf anderem Wege von H. Ohle[10]) bereits gewonnene Phenylhydrazon des 3-Oxy-chinoxalyl-aldehyds. In unserem Falle wirkt somit das Phenylhydrazin — ähnlich wie bei der Osazonbildung — auch dehydrierend:



Aus 2,3-Diamino-naphthalin an Stelle von o-Phenylendiamin ließen sich in Tetrahydrofuran bei gewöhnlicher Temperatur sehr glatt das gelbe 2-Methyl- und das tiefgelbe 2-Brommethyl-3-oxy-6,7-benzochinoxalin (III) gewinnen.



III IV

Als „doppelter Brenztraubensäure-ester" geht DMDAe mit o-Phenylendiamin die Hinsbergsche Kondensation doppelt ein. Wir erhielten in 80-proc. Ausbeute das orangegelbe 2,2'-Äthylen-bis-(3-oxychinoxalin), welches als Derivat der Diketoform, d. h. des α,α'-Diketoadipinsäure-esters, erscheint (IV).

V. Lokalanästhetische Wirkungen

Messung der Lokalanästhesie am Kaninchenauge nach v. Frey

Alle Substanzen wurden in einer reizlosen Probe P_6, die in Blindversuchen geprüft war, zu einer 5-proc. Lösung angesetzt. Davon wurde jeweils 1 Tropfen in das Auge eines Kaninchens geträufelt und mit Reizborsten, die einen genau bestimmten Druck auszuüben gestatteten, die Empfindungsminderung der Cornea geprüft, wobei eine Unempfindlichkeit für einen Druck von 1200 mg und

[9]) Ann. **292**, 245 (1896).
[10]) Ber. **67**, 155 (1934).

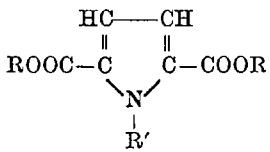
darüber als Totalanästhesie gewertet wurde. Ester der α-Pyrrolcarbonsäure prüften bereits O. Kamm[11]) sowie F. Blicke und A. Blake[12]) auf lokalanästhetische Wirksamkeit.

In der Reihe der N-substituierten α,α'-Pyrroldicarbonsäure-ester konnten wir die auch schon in der Cocain-Chemie beobachtete Feststellung bestätigen, daß die Norverbindungen stärker anästhesieren[13]). Substitution am Pyrrol-N durch Methyl, Äthyl, Butyl schwächt das Anästhesierungsvermögen bis zur vollständigen Aufhebung. Substitution durch eine β-Oxyäthyl-gruppe dagegen führt zu einem der bestwirksamen Körper dieser Reihe, der jedoch seine Wirkung völlig verliert, wenn die alkoholische Hydroxylgruppe benzoyliert wird, im Gegensatz zu den Benzoylderivaten des ω-Oxyalkylnortropans und -nor-tropidins (Eccain-Prinzip)[14]).

Tabelle 2

N-substituierte Pyrrol-dicarbonsäure-ester

(5-proc. Lösung in P_6)



R'	Formel/Molgew.	Anästhesie Eintritt	Anästhesie Dauer	Bemerkungen
—H	$C_{10}H_{13}O_4N$ (211)	2 min	15 min total	—
$-CH_3$	$C_{11}H_{15}O_4N$ (225)	2 min	keine Totalanästhesie	—
$-C_2H_5$	$C_{12}H_{17}O_4N$ (239)	10 min	,, ,,	Reizung
$-CH_2-CH_2OH$	$C_{12}H_{17}O_5N$ (255)	2 min	35 min	—
$-CH_2-CH_2-O-CO-C_6H_5$	$C_{19}H_{21}O_6N$ (359)	—	—	unwirksam
Zum Vergleich:				
Cocain (Base)		2 min	40 min	5-proc. Lsg. P_6
Psicain bitart.		2 min	15 min	,, ,,
Anästhesin		2 min	35 min	,, ,,
Diäthylmucinat		keine Anästhesie		,, ,,

Interessant ist, daß das einfache N-β-Oxyäthylpyrrol schon lokalanästhetische Wirksamkeit zeigt (F. Blicke, E. Blake l. c.). Substitution durch die β-Äthylamino-gruppe an Stelle der β-Oxy-

[11]) O. Kamm in der Arbeit von H. Gilman und R. M. Pickens, Am. Soc. **47**, 245 (1925).

[12]) F. Blicke und A. Blake, Am. Soc. **52**, 238 (1930).

[13]) Vgl. E. Poulsson, Arch. exper. Path. u. Pharm. **27**, 301 (1890); P. Ehrlich, Dtsch. Med. Wschr. **1890**, 717; P. Ehrlich und A. Einhorn, Ber. **27**, 1873 (1894).

[14]) J. v. Braun, K. Räth, Ber. **53**, 601 (1920); J. v. Braun, B. Pharm. Ges. **30**, 295 (1920).

äthylgruppe macht den betreffenden Körper völlig wirkungslos. Übereinstimmend mit den Beobachtungen von J. v. Braun[15]) ist auch bei unseren Verbindungen die Substanz mit der Gruppierung $N—CH_2 \cdot COOR$ völlig wirkungslos. Desgleichen hebt jede Substitution des Pyrrolstickstoffs durch Aryl oder Aralkyl die Wirkung vollständig auf.

Beschreibung der Versuche

1. *Brenztraubensäuremethylester*[16]). 88 g frisch i. V. dest. Brenztraubensäure werden mit 100 g absol. Methanol und 300 ccm Äthylenchlorid sowie 0,5 ccm Methansulfosäure 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird über eine Kolonne mit Raschig-Ringen als Füllung fraktioniert; die Fraktion von 135 bis 140° wird redestilliert. Man erhält so 60 g (58,9% d. Th.) Brenztraubensäuremethylester als leicht bewegliche Flüssigkeit mit typischem Estergeruch (Schmp. −22°, $n_D^{25} = 1{,}4046$). Das Dinitrophenylhydrazon bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 142—144°.

$C_{10}H_{10}O_8N_4$ (282,2) Ber. N 19,85 Gef. N 19,59

2. *Brombrenztraubensäuremethylester*[17]). In einem Dreihalsschliffkolben von 500 ccm werden 95 g Brenztraubensäure-methylester gebracht und mit 0,7 ccm trocknem Pyridin versetzt. Dann läßt man vorsichtig durch einen Tropftrichter 150 g Brom im Laufe von 90 min zutropfen. Nach dem ersten Tropfen wartet man und erwärmt leicht auf 40—50°, bis unter plötzlicher Entfärbung und Bromwasserstoff-entwicklung die Bromierung beginnt. Dann entfernt man die Heizung und leitet im weiteren Verlauf der Reaktion einen gut getrockneten Luftstrom durch die Flüssigkeit, der anschließend einen gutwirkenden Rückflußkühler und eine Frittenwaschflasche, die mit Eisessig zur Absorption des Bromwasserstoffes gefüllt wird, passiert. Die anschließende Destillation i. V. liefert 140 g (83,5% d. Th.) Brombrenztraubensäure-methylester vom Sdp. 90—107°/12 mm als gelbgrünes, schwachriechendes Öl, das aus ätherischer Lösung beim Abkühlen in Eiskochsalzmischung in weißen Nadeln kristallisiert, die bei +5° schmelzen.

$C_4H_5O_3Br$ (181) Ber. C 26,55 H 2,78
Gef. » 26,13 » 2,72

3. *Aminothiazol-carbonsäuremethylester*[18]). 2 g Thioharnstoff werden mit 4,5 g Brombrenztraubensäure-methylester vorsichtig erwärmt, bis das Ganze zu einer honiggelben Schmelze zusammengeflossen ist. Nach dem Abkühlen wird das erhaltene Hydrobromid des μ-Amino-α-thiazolcarbonsäureesters aus Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert, abgesaugt und in wenig Wasser gelöst mit verd. Ammoniak ammoniakalisch gemacht. Die ausfallenden weißen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so 1,5 g reinweiße Nadeln vom Schmp. 172°.

$C_5H_6O_2N_2S$ (158,2) Ber. C 37,96 H 3,82 N 17,71 S 20,27
Gef. » 37,92 » 3,84 » 17,45 » 20,51

Auf die gleiche Art wurde aus Brombrenztraubensäure-äthylester der μ-Aminothiazol-α-carbonsäureäthylester auf die schon von M. Steude beschriebene Art erhalten.

[15]) J. v. Braun, Ber. **65**, 888 (1932).
[16]) Vgl. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, Am. Soc. **70**, 3135 (1948).
[17]) Verbesserung der A. **564**, 32 (1949) gegebenen Vorschrift. Der geringe Zusatz von Pyridin macht es überflüssig unter starker Belichtung zu arbeiten.
[18]) Vgl. M. Steude, A. **261**, 25 (1891).

4. *α,α'-Dioxymuconsäure-dimethylester*[19]). Zu 3,6 g Zincum raspatum in 100 ccm siedendem Essigester läßt man mäßig rasch 20 g Brombrenztraubensäuremethylester mit dem gleichen Volumen Essigester verdünnt zutropfen. Die Heizquelle wird während des Zulaufens entfernt. Die Lösung bleibt von allein im Sieden und färbt sich orange. Dabei scheidet sich ein weißer Niederschlag ab. Nach 15 min gießt man rasch in 100 ccm Eiswasser, säuert mit 10 ccm 2-n-Schwefelsäure an und schüttelt im Scheidetrichter durch. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 30 ccm Essigester ausgezogen, die vereinigten Auszüge werden dann neutral gewaschen und über geglühtem Natrium- oder Magnesiumsulfat getrocknet. Der Essigester wird i. V. bei möglichst niederer Temperatur abgedampft, der Rückstand mit Benzol/Cyclohexan 1:1 versetzt und die Kristalle abgesaugt. Man erhält auf diese Weise 345 mg Rohprodukt (3,09% d. Th.), Schmp. 168—171° (k. Th.). Die Beilsteinprobe ist negativ. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und Aceton/Dioxan 1:1 schmilzt die Substanz bei 171,5—172,5° (k. Th.).

$C_8H_{10}O_6$ (202,2)	Ber.	C 47,53	H 4,99
	Gef.	» 47,78, 47,57	» 4,89, 5,23

5. *Ansatz mit Nickeltetracarbonyl*[20]). 10 g Brombrenztraubensäureester werden mit 8 g Nickeltetracarbonyl und 20 ccm absol. trockenem und alkoholfreiem Essigester 4 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dieser Zeit hat sich ein orangegelbes, festes Produkt abgeschieden. Man zerlegt mit 2-n-Schwefelsäure und schüttelt mehrmals mit Essigester aus. Nach dem Trocknen und Abdampfen kristallisiert man aus Methyläthylketon/Cyclohexan 1:1 um und erhält 150 mg α,α'-Dioxymuconsäure-dimethylester (im folgenden kurz DMDM) (2,7% d. Th.). Der Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt liegen bei 170—172°.

Beim Kochen in Alkohol unter Rückfluß wurde aus Brombrenztraubensäuremethylester und Nickeltetracarbonyl kein kristallisierter DMDM erhalten.

6. *Brenztraubensäure-n-butylester.* 88 g i. V. destillierte Brenztraubensäure werden mit 200 g n-Butanol, 300 ccm Äthylenchlorid und 0,5 ccm Methansulfosäure 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird bis zu einer Temperatur von 110° bei Normaldruck über eine Kolonne mit Raschig-Ringen abdestilliert, der Rest anschließend i. V. fraktioniert. Man gewinnt so 42 g Brenztraubensäure-n-butylester vom Sdp. 75—85°/14 neben einem großen Vorlauf an unveresterter Säure und einem geringeren Nachlauf von 12 g (Sdp. bis 110°/12).

p-Nitrophenylhydrazon. Man setzt in heißer Benzol-Lösung den Ester mit p-Nitrophenylhydrazin um. Aus Benzol/Petroläther (40—50°) 1:1 erhält man gelbe Blättchen, die anschließend nochmals aus Cyclohexan umkristallisiert werden: Blaßgelbe Blättchen, Schmp. 139,5° (k. Th.).

$C_{13}H_{17}O_4N_3$ (279,3)	Ber.	C 55,90	H 6,13	N 15,05
	Gef.	» 55,55	» 5,69	» 14,90

7. *Brombrenztraubensäure-n-butylester.* In einem 500 ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr bringt man 40 g Brenztraubensäure-n-butylester und gibt 0,5 ccm trocknes Pyridin zu. Dann erwärmt man gelinde auf 40—50° und läßt nach dem Entfernen der Heizquelle 45 g Brom (geringer Überschuß) langsam zutropfen. Während der ganzen Bromierung leitet man einen sorgfältig getrockneten Luftstrom durch die Apparatur, um die Hauptmenge des gebildeten Bromwasserstoffs aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Die anschließende Vakuumdestillation liefert neben einem geringen Vorlauf von 2 g, Sdp. 65—109°/12, 59 g (rund 95%) Brombrenztraubensäure-n-butylester, Sdp. 110—125°/12, während ein geringer Rest im Kolben verharzt.

[19]) Verbesserung der A. **564**, 32 (1949) gegebenen Vorschrift, durch Anwendung von Essigester an Stelle von Aceton.

[20]) Vgl. F. P. 890859/ vom 11. 2. 1943/21. 2. 1944 (I. G. Lu.).

8. *α,α'-Dioxymuconsäure-di-n-butylester.* Zu 3,25 g Zinc. raspatum in 100 ccm siedendem Essigester läßt man rasch 20 g Brombrenztraubensäure-n-butylester zutropfen, während die Heizung abgestellt wird. Nach Beendigung des freiwilligen Siedens überführt man in Eiswasser und säuert mit 25 ccm 2-n-Schwefelsäure an. Die wäßrige Schicht wird noch zweimal mit je 30 ccm Essigester ausgezogen, der Auszug entsäuert, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Zurück bleiben 1,575 g kristallisiertes Rohprodukt (= 12,3% d. Th.). Die Umkristallisation aus Eisessig liefert die Verbindung als weiße Nädelchen vom Schmp. 122—123° (k. Th.).

$C_{14}H_{22}O_6$ (286,3) Ber. C 58,72 H 7,75
Gef. » 58,78, 58,13 » 8,13, 7,39

Diacetylderivat. 100 mg Di-n-butylester der α,α'-Dioxymuconsäure, gelöst in 3 ccm trocknem Pyridin, versetzt man unter Kühlung mit 2 ccm dest. Acetanhydrid. Nach mehrstündigem Stehen bei Normaltemperatur gießt man in das doppelte Volumen Eiswasser. Im Eisschrank erstarrt das zunächst ölig ausfallende Produkt zu Nadeln. Die Umkristallisation aus Methanol bei —20° ergibt weiße Nadeln vom Schmp. 50° (k. Th.).

$C_{18}H_{26}O_8$ (370,4) Ber. C 58,37 H 7,07
Gef. » 58,14 » 6,78

Dibenzoylderivat. Man löst 100 mg Di-n-butylester in 3 ccm trocknem Pyridin und versetzt unter Kühlung mit 2 ccm dest. Benzoylchlorid. Nach einigen Stunden Stehen bei Normaltemperatur gießt man in Eiswasser und läßt bei 0° kristallisieren. Die Umkristallisation aus Methanol liefert 125 mg weiße Blättchen vom Schmp. 99—100° (k. Th.).

$C_{28}H_{30}O_8$ (494,5) Ber. C 68,01 H 6,12
Gef. » 68,08 » 6,17

9. *Brenztraubensäure-d,l-sec.-butylester.* 88 g dest. Brenztraubensäure werden mit 200 g sec. Butanol, 300 ccm Äthylenchlorid und 0,5 ccm Methansulfosäure 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird bis 110° bei Normaldruck über eine Kolonne mit Raschig-Ringen destilliert, der Rest anschließend i. V. fraktioniert. Es gehen 35 g Brenztraubensäure-sec.-butylester vom Sdp. 70°/12 als schwach-grüngelbe Flüssigkeit von eigenartigem Geruch über, neben 20 g Vorlauf vom Sdp. 30—70°/12 und 5 g Nachlauf, Sdp. 75—95°/12.

p-Nitrophenylhydrazon. Die Verbindung bildet sich aus den Komponenten beim leichten Erwärmen in benzolischer Lösung. Zur Reinigung chromatographiert man das Rohprodukt aus Benzol an Aluminiumoxyd nach Brockmann und kristallisiert danach aus Cyclohexan um. Das p-Nitrophenylhydrazon erhält man so als gelbe Nädelchen vom Schmp. 122° (k. Th.).

$C_{13}H_{17}O_4N_3$ (279,3) Ber. N 15,05 Gef. N 14,85

10. *Brombrenztraubensäure-d,l-sec.-butylester.* 40 g Brenztraubensäure-d,l-sec.-butylester werden mit 45 g Brom und 0,5 ccm trocknem Pyridin in der bei dem Brombrenztraubensäure-n-butylester beschriebenen Weise umgesetzt. Man erhält 52 g, als schwach grünliches, nahezu geruchloses Öl vom Sdp. 110—117°/12 (= 83,5% d. Th.) neben 3 g Vorlauf und wenig Rückstand, der im Kolben verharzt.

11. *α,α'-Dioxymuconsäure-di-sec.-butylester.* In einem 250 ccm-Vierer-Schliffkolben bringt man 20 g Brombrenztraubensäure-d,l-sec.-butylester zur Umsetzung mit 3,25 g Zincum raspatum in 100 ccm siedendem Essigester. Die Lösung bleibt von allein im Sieden und färbt sich allmählich orange. Nachdem die lebhafte Reaktion abgeklungen ist, trägt man in Eiswasser ein, säuert mit etwa 30 ccm 2-n-Schwefelsäure an und schüttelt anschließend noch zweimal mit je 50 ccm Essigester aus. Die Essigesterlösung schüttelt man dann noch zweimal mit je 100 ccm dest. Wasser, trocknet über geglühtem Natriumsulfat und destilliert

anschließend i. V. den Essigester bei möglichst niederer Badtemperatur ab. Der Rückstand erstarrt größtenteils zu feinen, weißen, verfilzten Nadeln. Man saugt ab und wäscht mit Benzol/Petroläther 1:1 nach. Die Ausbeute beträgt 1,635 g (= 12,8% d. Th.) an Rohprodukt. Aus Methanol umkristallisiert schmilzt die Substanz bei 130—132° (k.Th.).

$C_{14}H_{22}O_6$ (286,3) Ber. C 58,72 H 7,75
Gef. » 58,74 » 7,52

Dibenzoylderivat. 100 mg Di-sec.-butylester der α,α'-Dioxymuconsäure löst man unter Umschütteln in 2 ccm trocknem Pyridin und versetzt die gelbe Lösung unter Kühlen mit 1 ccm frisch dest. Benzoylchlorid. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur gießt man in Eiswasser und läßt das abgeschiedene Öl im Eisschrank erstarren. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei —20° schmilzt die Substanz bei 110° (k. Th.).

$C_{28}H_{30}O_8$ (494,5) Ber. C 68,00 H 6,12
Gef. » 68,05 » 5,75

12. α,α'-*Dioxymuconsäure*[1]). 1,15 g DMDAc[21]) werden mit 20 ccm halbkonzentrierter Salzsäure 5 Stunden im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Dann wird die Flüssigkeit filtriert, mit Tierkohle behandelt und i. V. eingedampft. Die vereinigten Rückstände werden in Aceton gelöst, mit Tierkohle geklärt und aus Aceton/Cyclohexan 1:2 und anschließend aus Dioxan/Cyclohexan 1:2 umkristallisiert. Man gewinnt so 300 mg farblose Kristalle, die ab 217° unter Zersetzung schmelzen.

$C_6H_6O_6$ (174) Ber. Aequ. 87 Gef. Aequ. 88

13. *Abkömmlinge der Enolform des DMDAc*

Diacetylderivat. 1,15 g DMDAc werden in 10 ccm trocknem, reinem Pyridin gelöst. Die gelbe Lösung wird dann vorsichtig unter Kühlung mit 10 ccm reinem, frisch dest. Acetanhydrid versetzt. Nach 12 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur rührt man in 100 ccm Eiswasser ein und filtriert die ausgeschiedenen Blättchen. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser 1:1 oder aus Cyclohexan erhält man 1,25 g Diacetyl-DMDAc (= 79% d. Th.) vom Schmp. 116°.

$C_{14}H_{18}O_8$ (314,3) Ber. C 53,50 H 5,77
Gef. » 53,35 » 5,73

Dipropionylderivat. 200 mg DMDAc löst man in 2 ccm reinem, trocknem Pyridin und gibt vorsichtig 2 ccm dest. Propionsäureanhydrid zu. Nach 3 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur gießt man in 10 ccm Eiswasser und läßt im Eisschrank die zunächst ölig ausgefallene Verbindung kristallisieren. 2-maliges Umkristallisieren aus Aceton/Wasser 1:1 ergibt 260 mg weiße, irisierende Blättchen (= 87,5% d. Th.). Da die Verbindung beim Umkristallisieren dazu neigt, zunächst ölig auszufallen, kristallisiert man sie mit Vorteil auch aus Methanol bei —30 bis —40° um. Nach mehrmaligem Umkristallisieren bleibt der Schmp. bei 53—54° konstant.

$C_{16}H_{22}O_8$ (342,3) Ber. C 56,13 H 6,47
Gef. » 56,15 » 6,09

Dibenzoylderivat. In der gleichen Art wurde aus 200 mg DMDAc, gelöst in 2 ccm reinem, trocknem Pyridin mit 2 ccm frisch dest. Benzoylchlorid, das Dibenzoylderivat dargestellt. Aus Alkohol oder aus Cyclohexan erhält man es als weiße, verfilzte Nadeln, die halogenfrei sind und bei 140° schmelzen. Die Verseifung mit 2-n-Kalilauge gelingt erst nach einigem Kochen.

$C_{24}H_{22}O_8$ (438,4) Ber. C 65,75 H 5,06
Gef. » 65,73 » 5,20

[21]) Gewonnen nach A. **564**, 32—35 (1949).

Dimesylderivat. Aus 200 mg DMDAc, gelöst in 5 ccm trocknem Pyridin, wurden mit 2 ccm Methansulfochlorid 320 mg (= 95% d. Th.) Dimesylderivat in weißen Nadeln erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 134° schmelzen.

$C_{12}H_{18}O_{10}S_2$ (386,4)	Ber.	C 37,30	H 4,69	S 16,60
	Gef.	» 37,55	» 4,59	» 16,77

14. *Derivate der Diketoform des DMDAc*

Dioxim. Man setzt DMDAc in kochendem Eisessig mit Hydroxylaminchlorhydrat und kristallisiertem Natriumacetat um. Beim Verdünnen der Lösung mit Wasser kristallisiert das Dioxim in weißen Nadeln aus, die man anschließend aus Methanol oder Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ; die Substanz schmilzt bei 170—171° (k. Th.) unter Zersetzung. Das Dioxim löst sich in 2-n-Kalilauge.

$C_{10}H_{16}O_6N_2$ (260,2)	Ber.	C 46,15	H 6,20	N 10,77
	Gef.	» 45,90	» 6,34	» 10,74

Bis-phenylhydrazon. 600 mg DMDAc (~ 0,025 Mol) werden in 5 ccm Eisessig in der Hitze gelöst und mit 1,1 g frisch i. V. dest. Phenylhydrazin (0,1 Mol) in 1 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser umgesetzt. Man hält 5 Min. auf 100° und verdünnt dann mit dem gleichen Volumen Wasser. Umkristallisieren aus Aceton/Methanol/Wasser 1:2:3 liefert 500 mg gelbe Nädelchen (47% d. Th.), die dann noch 2-mal aus Methylcyclohexan umkristallisiert werden. Der Schmp. liegt bei 138—139° (k. Th.).

$C_{22}H_{26}O_4N_4$ (410,5)	Ber.	C 64,37	H 6,38	N 13,66
	Gef.	» 64,41	» 6,31	» 13,98

Bis-thiosemicarbazon. DMDAc wird in Eisessig mit Thiosemicarbazid 5 Min. rückfließend gekocht. Anschließend verdünnt man mit dem gleichen Volumen Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Alkohol (50%) umkristallisiert. Man erhält so das Bisthiosemicarbazon als schwachgelbes Kristallpulver vom Schmp. 210° (Zers.).

$C_{12}H_{20}O_4N_6S_2$ (376,4)	Ber.	C 38,28	H 5,35	N 22,33	S 17,03
	Gef.	» 38,42	» 5,28	» 22,22	» 16,87

15. *Kondensationsprodukt aus 1 Mol DMDAc und 1 Mol p-Aminobenzoesäure.* 200 mg DMDAc werden mit 200 mg p-Aminobenzoesäure in 10 ccm Eisessig 10 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Dann kühlt man die gelbe Lösung unter der Leitung ab und verdünnt mit dem gleichen Volumen Wasser. Den gelben, kristallinen Niederschlag kristallisiert man 2-mal aus Methanol/Wasser 1:1 um. Man erhält so 130 mg (43% d. Th.) goldgelbe Kriställchen vom Schmp. 150° (Zers.).

$C_{17}H_{19}O_7N$ (349,3)	Ber.	C 58,45	H 5,48	N 4,01
	Gef.	» 58,34	» 5,55	» 3,77

16. *Kondensationsprodukt aus 1 Mol DMDAc und 1 Mol p-Aminobenzoesäureester.* 200 mg DMDAc geben in der bei der p-Aminobenzoesäure beschriebenen Art mit 200 mg Anästhesin 330 mg (Ausbeute fast quantitativ) Kondensationsprodukt. Man erhält es aus Aceton/Wasser 1:1 als intensivgelbes Kristallpulver vom Schmp. 96°. Das Produkt zeigt keine anästhetische Wirksamkeit auf der Zunge.

$C_{19}H_{23}O_7N$ (377,4)	Ber.	N 3,71	Gef. N 3,47

17. *Kondensationsprodukt aus 1 Mol DMDAc und 1 Mol 4-Aminosalicylsäure (PAS).* 100 mg DMDAc werden in Eisessig in der Hitze mit rund 100 mg PAS umgesetzt. Das beim Anspritzen mit Wasser ausgefallene Produkt (51 mg) wird

anschließend aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält ein gelboranges Kristallpulver, das sich ab 130° (k. Th.) zu bräunen beginnt und bei 146° unter starker Zersetzung schmilzt.

$C_{17}H_{19}O_8N$ (365,3) Ber. N 3,83 Gef. N 3,72

18. *Hydrierte Derivate des DMDAe*

α,α'-Dioxy-dihydromuconsäure-diäthylester (= Dihydro-DMDAe). Man löst 2 g DMDAe in 100 ccm peroxydfreiem Dioxan unter leichtem Erwärmen, kühlt die Lösung mit fließendem Wasser und versetzt unter mechanischem Rühren mit Aluminiumamalgam[22]) aus 2 g Blattaluminium (entspr. 2 H). Dazu läßt man im Laufe von 45 Min. 10 ccm n/50-KCl-Lösung zutropfen. Die Lösung färbt sich gelb, während das Aluminiumamalgam langsam zerfällt. Nach 1,5 bis 2 Stunden ist die Reduktion beendet und man filtriert den Quecksilber-Aluminiumoxyd-Schlamm über einer Nutsche ab, die man vorher mit einer Lage Kieselgur beschickt hat. Dann zieht man noch 2-mal mit je 100 ccm kochendem Dioxan aus. Die vereinigten Filtrate dampft man i. V. weitgehend ab und stellt den zurückbleibenden öligen Rückstand 24 Stunden in den Eisschrank. Danach sind 390 mg (15% d. Th.) Dihydro-DMDAe auskristallisiert. Umkristallisiert aus Cyclohexan (unter Zusatz von etwas Brockmann-Aluminiumoxyd zur Entfernung von anhaftenden Verunreinigungen) bildet der Dihydrokörper lange, weiße Nadeln vom Schmp. 92—94° (k. Th.).

$C_{10}H_{16}O_6$ (232,3) Ber. C 51,72 H 6,94
Gef. » 51,34, 51,39 » 6,63, 7,14

Bei der Mikrohydrierung in Eisessig mit Platinoxyd nimmt die Substanz 0,9 Mol Wasserstoff auf unter Bildung von α,α'-Dioxyadipinsäure-diäthylester vom Schmp. 104—106° (Koflor), identisch mit katalytisch durchhydriertem DMDAe.

Das Absorptionsspektrum in Alkohol zeigt ein Maximum bei 210 mμ ($k = 30 \cdot 10^2$), was die symmetrische Lage der Doppelbindung wahrscheinlich macht.

Umsetzungen mit Kaliumpermanganat in Aceton, mit Perameisensäure[23]), mit Perphthalsäure in Chloroform und mit ätherischem Perhydrol im UV-Licht ließen keine Schleimsäurederivate entstehen.

19. *Dibenzoylderivat des Dihydro-DMDAe.* Man löst den Dihydro-DMDAe in wenig reinem, trocknem Pyridin und versetzt zunächst unter Kühlung mit frisch dest. Benzoylchlorid. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur entfernt man überschüssiges Benzoylchlorid durch Zugabe von Methanol, saugt die Lösungsmittel an der Pumpe ab und läßt den Rückstand in dünner Schicht an der Luft stehen. Nach einigen Tagen streicht man den von Öl durchsetzten, kristallinen Benzoylkörper auf Ton und kristallisiert anschließend aus Methanol oder Methylcyclohexan um. Man erhält weiße Nadeln vom Schmp. 107° (k. Th.).

$C_{24}H_{24}O_6$ (440,4) Ber. C 65,45 H 5,49
Gef. » 64,81 » 5,40

Die Umsetzung mit Silberbenzoat und Jod[24]) in trocknem Benzol ergab keinen Tetrabenzoylschleimsäureester.

20. *Mono-benzoylderivat des Dihydro-DMDAe.* 1 g DMDAe wird in das Dibenzoylderivat überführt und dann in 150 ccm reinem, peroxydfreiem Dioxan gelöst, mit 1 g Aluminium, das vorher amalgamiert wurde, und 10 ccm n/50-Kaliumchlorid-lösung hydriert. Den nach dem Abdampfen der Lösungsmittel zurückbleibenden, öligen Rückstand nimmt man in wenig Benzol auf, trocknet

[22]) F. L. Hahn, E. Thieler, Ber. **57**, 671 (1924).
[23]) H. Wittcoff, J. R. Roach und S. E. Miller, Am. Soc. **71**, 2666 (1949).
[24]) Prévost, C. r. **196**, 1129 (1933); **197**, 1661 (1933).

gut mit geglühtem Natriumsulfat und chromatographiert dann an einer 20 cm langen Säule Aluminiumoxyd „Brockmann". Am oberen Ende der Säule bleiben beim Entwickeln mit Benzol 2 schmale, braune Zonen hängen, während eine breitere, gelbe Zone rasch ins Filtrat wandert. Abdampfen des Benzols hinterläßt ein bräunliches Öl, das aus Methanol bei —70° kristallisiert. Man erhält so 80 mg kristallisiertes Produkt (6,2%), das anschließend noch einmal aus Petroläther (40—50°) oder besser noch aus Pentan bei 0° umkristallisiert wird, weiße Nadeln, Schmp. 59°. Die Verbindung anästhesiert kräftig auf der Zunge.

$C_{17}H_{20}O_7$ (336,3) Ber. C 60,70 H 6,00
Gef. » 60,57 » 6,86

21. *α,α'-Dioxyadipinsäure-diäthylester*

650 mg DMDAe löst man heiß in 50 ccm reinem Isopropanol und kühlt dann rasch auf Zimmertemperatur ab. Dabei entsteht eine feine Suspension, die man mit 62 mg Palladiumoxyd, das in 10 ccm Isopropanol vorhydriert wurde, durchhydriert. Die Suspension klärt sich allmählich in dem Maße, wie der DMDAe in Lösung geht. Nach 120 ccm Wasserstoffaufnahme (Ber. 126 ccm) kommt die Hydrierung zum Stillstand. Man destilliert das Lösungsmittel ab und kristallisiert aus 70-proc. Alkohol um. So erhält man 245 mg weiße Nadeln (2-mal umkristallisiert), vom Schmp. 103—106° (k. Th.).

$C_{10}H_{18}O_6$ (234,2) Ber. C 51,27 H 7,75
Gef. » 51,46 » 7,42

Der Ester polymerisiert sich beim Erhitzen im Schwefelsäurebad auf 200° in 30 Min. zu einem spröden, bräunlich gefärbten Glas.

22. *α,α'-Dioxyadipinsäure*

Man löst 95 mg α,α'-Dioxyadipinsäurediäthylester (erhalten durch katalytische Hydrierung von DMDAe) in der Kälte in 2 ccm 2-n-Kalilauge. Die Lösung, die anfänglich schwachgelb ist, dann aber farblos wird, säuert man nach etwa 15 Min. mit 2-n-Salzsäure an und dampft zur Trockne. Der Trockenrückstand wird 2-mal mit je 5 ccm Dioxan ausgekocht. Die Dioxanlösung bringt man auf ein Volumen von 3 ccm und versetzt mit dem doppelten Volumen Chloroform[25]). Im Eisschrank kristallisiert dann die noch durch die Razemform verunreinigte Mesoform der α,α'-Dioxyadipinsäure aus. Die so erhaltene Säure bildet weiße Nadeln vom Schmp. 162—165°, während der Schmp. für die reine Mesoform bei 174°, der für das Razemat bei 146° liegt.

$C_6H_{10}O_6$ (178,1) Ber. C 40,45 H 5,66
Gef. » 40,33 » 5,54

23. *Hydrierung von DMDAe mit Zinkstaub in Eisessig/Pyridin.* 1 g DMDAe wird in 10 ccm reinstem Pyridin gelöst, die gelbe Lösung mit je 2 ccm Eisessig und frisch dest. Acetanhydrid versetzt und dann mit 1 g Zinkstaub 15 Min. geschüttelt, wobei im Anfang leichte Erwärmung eintritt. Man gießt anschließend in 50 ccm 2-n-Schwefelsäure und äthert 3-mal mit je 50 ccm Äther aus. Die vereinigten Ätherauszüge hinterlassen nach dem Trocknen und Abdampfen ein braunes Öl, das sich im Wasserstrahlvakuum bei 160° im Kugelrohr destillieren läßt. Aus dem gelben Destillat setzen sich ganz wenig Nadeln ab, die abgesaugt und mit Petroläther vom Sdp. 40—60° gewaschen, den Schmp. 83—84° zeigen.

Das ölige Destillat wird in 3 ccm Methanol gelöst und mit 2 Plätzchen Ätzkali 15 Min. gekocht. Anschließend wird die braune Lösung mit 5 ccm Wasser verdünnt, das Methanol verjagt und mit 1 ccm conc. Salzsäure angesäuert. Der

[25]) G. Champétier, G. Beauvalet, Bull. **1949**, 636.

kristalline Niederschlag, der sich dabei abscheidet, wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so weiße Nadeln, die bei 305° unter Zersetzung schmelzen (Schmp. der *trans*-Muconsäure = 305° Zers.)[26]).

$C_6H_6O_4$ (142,1)	Ber.	C 50,70	H 4,25
	Gef.	» 50,58	» 4,29

Versuche, DMDAe mit Zinkstaub in Eisessig allein, mit und ohne Acetanhydrid, zu hydrieren, lieferten nur das Diacetylderivat des DMDAe.

24. *α,α'-Dioxodihydromuconsäure-dimethylester*[27])

1 g α,α'-Dioxymuconsäuredimethylester wird in 50 ccm Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Man versetzt mit 1 g gelbem Quecksilberoxyd und erhitzt stärker. Bei 70° trübt sich die Lösung durch Abscheidung von metallischem Quecksilber. Man kocht kurz auf, läßt 10 Min. bei 100° und dampft dann nach Abtrennung des ausgeschiedenen Quecksilbers den überschüssigen Eisessig i. V. ab. Den braunen Rückstand nimmt man in wenig Aceton auf und läßt bei −70° kristallisieren. Man erhält so 75 mg leuchtend zitronengelbe Nadeln (8,6% d. Th.), die am Licht verblassen. Die Destillation des Filtrates i. V. liefert nur eine unbeträchtliche Menge des Körpers. Umkristallisieren aus Benzol oder Cyclohexan ergibt leuchtendgelbe Nadeln vom Schmp. 124°. Der Körper löst sich in 2-n-Kalilauge; seine Lösung in conc. Schwefelsäure wird beim leichten Erwärmen schön rosa.

$C_8H_8O_6$ (200,14)	Ber.	C 48,01	H 4,03
	Gef.	» 48,27	» 4,08

Bei der Mikrohydrierung in Eisessig mit Platinoxyd nimmt die Substanz in 25 Min. 3,3 Mol Wasserstoff auf.

Die analoge Umsetzung des α,α'-Dioxymuconsäure-diäthylesters führte zu keinem kristallinen Derivat.

25. *Ringschlußreaktionen*

Furan-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester[28]). Man löst 1,15 g DMDAe in 5 ccm conc. Schwefelsäure und läßt die gelbliche Lösung 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Dann gießt man auf Eis und filtriert den kristallinen Niederschlag ab (1,01 g = 95% d. Th.). Umkristallisieren aus Alkohol oder noch besser aus leicht-siedendem Petroläther ergibt Nadeln vom Schmp. 47° (k. Th.).

$C_{10}H_{12}O_5$ (212,2)	Ber.	C 56,57	H 5,70
	Gef.	» 56,47	» 5,95

Durch Kochen mit Ammonacetat in Eisessig wird nicht das entsprechende Pyrrolderivat gebildet. Der Ester polymerisiert sich beim Erwärmen mit Hexamethylendiamin zu einer hellgelben Masse, die Fäden zieht. Auch mit Glykol bildet er bei längerem Erhitzen ein Polymerisat.

Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Ausäthern noch einen Körper von lackmussaurer Reaktion, der nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther 1:4 weiße Nädelchen vom Schmp. 154° bildet und den Halbester der Furandicarbonsäure darstellt[29]).

$C_8H_8O_5$ (184,1)	Ber.	C 52,18	H 4,38	Aequ. 184
	Gef.	» 52,41	» 4,72	» 195

---

[26]) I. P. Ph. Chandrasena, Ch. K. Ingold, Soc. **121**, 1314 (1922).
[27]) Vgl. O. Th. Schmidt, H. Kraft, Ber. **74**, 39 (1941).
[28]) Vgl. O. Tollens, Yoder, Ber. **34**, 3447 (1901).
[29]) Vgl. Phelps, Hale, Am. **25**, 453.

Furan-α,α'-dicarbonsäureester aus Diacetyl-DMDAe. 200 mg Diacetyl-DMDAe löst man in 5 ccm conc. Schwefelsäure und läßt die gelbe Lösung 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen bis sie farblos geworden ist. Dann gießt man auf Eis, filtriert den kristallinen Niederschlag ab und kristallisiert aus Alkohol um. Man erhält so 130 mg (= 97,5% d. Th.) Furandicarbonsäureester (Mischschmp.).

Furan-α,α'-dicarbonsäureester aus DMDAe und Silbersulfat. 400 mg DMDAe werden mit 600 mg Silbersulfat und 2 Spatelspitzen Kieselgur in einer Reibschale innig verrieben und das Gemenge dann aus einem Kugelrohr im Wasserstrahlvakuum destilliert. Bei 200° Luftbadtemperatur geht ein blaßgelbes Öl über, das beim Einstellen in Eiswasser erstarrt. Ausb. 281 mg (= 76% d. Th.). Man löst in 30 ccm über Natrium getrocknetem Benzol und chromatographiert an einer 20 cm langen Säule an „Brockmann"-Aluminiumoxyd, wo Verunreinigungen zurückbleiben, während der Furandicarbonsäureester durchläuft und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus Methanol oder Petroläther umkristallisiert wird. Schmp. gegen 42°, Mischschmp. 46—47°.

	Ber.	C 56,57	H 5,70
	Gef.	» 56,44	» 5,61

26. *Furan-α,α'-dicarbonsäure-di-n-butylester.* Man löst 300 mg α,α'-Dioxymuconsäure-di-n-butylester in 3 ccm conc. Schwefelsäure unter leichtem Erwärmen und gießt die gelbe Lösung dann sofort auf Eis. Der kristalline Niederschlag (275 mg = 98% d. Th.) wird aus Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert und schmilzt bei 39—40° (k. Th.)[30].

$C_{14}H_{20}O_5$ (268)	Ber.	C 62,67	H 7,51
	Gef.	» 62,68	» 7,23

27. *N-substituierte Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-ester*

Allgemeines Vorgehen. α,α'-Dioxymuconsäureester wird in Eisessig gelöst und in der Hitze mit einem primären Amin kondensiert, indem man kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Die gelb bis orangebraun gefärbte Lösung wird dann weitgehend eingedampft, unter der Leitung abgekühlt und vorsichtig mit Wasser angespritzt. Die höher schmelzenden Derivate fallen alsbald kristallin aus, während die niedrig schmelzenden sich zunächst als Öle abscheiden, die erst beim längeren Stehen im Eisschrank kristallisieren. Verwendet man das Chlorhydrat einer Base zur Kondensation, so muß man durch einen Überschuß an Natriumacetat die Salzsäure als Natriumchlorid binden. Manche Aminoverbindungen mit einer zweiten basischen Funktion ergeben basische Ester, die aus der essigsauren Lösung erst beim Zugeben von Ammoniak ausfallen.

28. *Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* Bei der Kondensation von 200 mg DMDAe mit 200 mg Ammonacetat erhält man 175 mg (95% d. Th.) des Pyrrolesters. Aus Aceton/Wasser 1:2, 2-mal umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 77—78°. Sie bildet weiße Nadeln, die auf der Zunge Lokalanästhesie[31] erzeugen.

$C_{10}H_{13}O_4N$ (211,2)	Ber.	C 56,87	H 6,20	N 6,63
	Gef.	» 57,14	» 6,12	» 6,63

29. *Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-di-n-butylester.* Man kondensiert 100 mg α,α'-Dioxymuconsäure-di-n-butylester in 5 ccm Eisessig mit 500 mg Ammonacetat.

---

[30]) Vgl. Tollens, Yoder, l. c.

[31]) Siehe Anm. 12; (C **1930**, I 2092).

Man kristallisiert einmal aus Methanol/Wasser 1:1 und einmal aus Petroläther bei —50° um. Man erhält so 90 mg (96% d. Th.) weiße Nädelchen, die bei 32° (k. Th.) schmelzen und keine Lokalanästhesie erzeugen.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (276,3)	Ber.	C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef.	» 62,77	» 7,39	» 5,22

30. *Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-di-sec.-butylester.* Die Kondensation von 100 mg α,α'-Dioxymuconsäure-di-sec.-butylester in 5 ccm Eisessig mit 500 mg Ammonacetat liefert nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 1:1 bei —10° 70 mg weiße Nädelchen vom Schmp. 60° (k. Th.) (75% d. Th.), sehr leicht löslich in Petroläther. Die Substanz erzeugt keine Lokalanästhesie.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,3)	Ber.	C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef.	» 63,31	» 7,47	» 5,31

31. Die freie *Pyrrol-α,α'-dicarbonsäure*[32]) kann in fast quantitativer Ausbeute gewonnen werden, wenn man den Diäthylester mit 2-n-Lauge bis zur vollständigen Lösung kocht und dann ansäuert. Sie bildet ein weißes Kristallpulver (aus Alkohol oder Wasser), das sich beim Erhitzen über 250° zersetzt.

$C_6H_5O_4N$ (155,1)	Ber.	N 9,03	Aequ.	77,5
	Gef.	» 8,94	»	82

32. *N-Methyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 1,15 g DMDAe werden heiß in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 1,5 g Methylaminchlorhydrat in 10 ccm gesättigter Natriumacetatlösung kondensiert. Man dampft auf 5 ccm ein und versetzt mit 10 ccm Wasser. Über Nacht scheiden sich im Eisschrank 930 mg weiße, verfilzte Nädelchen aus (83% d. Th.). Aus Methanol/Wasser bei —30° umkristallisiert schmilzt das Produkt bei 31°. Im UV-Licht fluoresziert die Substanz intensiv gelbgrün. Sie ruft auf der Zunge schwache Lokalanästhesie hervor.

$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,2)	Ber.	C 58,65	H 6,71	N 6,22
	Gef.	» 58,75	» 6,91	» 6,10

33. *N-Äthyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 200 mg DMDAe werden mit 500 mg Äthylaminchlorhydrat und 500 mg kristallisiertem Natriumacetat in 10 ccm Eisessig kondensiert. Man erhält 180 mg (87% d. Th.) weiße Nadeln (aus Methanol oder Petroläther bei —30° umkristallisiert) vom Schmp. 48,5° (k. Th.).

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,3)	Ber.	C 60,24	H 7,16	N 5,85
	Gef.	» 60,52	» 7,31	» 5,56

34. *N-(i-Propyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 200 mg DMDAe werden mit 0,5 ccm i-Propylamin in 5 ccm Eisessig umgesetzt. Nach dem Anspritzen mit Wasser wird das Produkt aus der verd. Lösung durch Zugabe von festem Natriumbromid vollends ausgesalzen. Beim Abkühlen auf —10° erhält man dabei eine fast quantitative Ausbeute an kristallisiertem Rohprodukt. Man filtriert ab und kristallisiert nach dem Trocknen aus Petroläther (30—40°) bei —10° um. Der Ester bildet weiße Nadeln, die bei 46° (k. Th.) schmelzen und im UV-Licht eine violette Fluoreszenz zeigen.

$C_{13}H_{19}O_4N$ (253,3)	Ber.	C 61,64	H 7,56	N 5,53
	Gef.	» 61,92	» 7,33	» 5,49

[32]) Vgl. G. Ciamician und P. Silber, Ber. **19**, 1959 (1886); Ber. **20**, 2594 (1887); vgl. E. Fischer, Ber. **46**, 2506 (1913).

35. *N-(n-Butyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig mit 1 ccm n-Butylamin kondensiert, liefern 197 mg (88% d. Th.) des Pyrrolderivates, das umkristallisiert aus Methanol/Wasser 1:1 bei 33—34° schmilzt.

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,3)	Ber.	C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef.	« 63,07	» 7,92	» 5,06

36. *N-(i-Butyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig mit 0,5 ccm i-Butylamin kondensiert, ergeben 185 mg (83% d. Th.) Pyrrolester, der nach dem Chromatographieren aus Benzol an Aluminiumoxyd „Brockmann" nochmals umkristallisiert wurde aus Methanol bei —30°. Die Substanz bildet dann weiße Nadeln vom Schmp. 37—38° (k. Th.).

$C_{14}H_{21}O_4N$ (267,3)	Ber.	C 62,89	H 7,92	N 5,24
	Gef.	» 62,90	» 7,52	» 5,31

37. *N-Cyclohexyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* Die Kondensation von 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig mit 0,5 ccm Cyclohexylamin ergibt nach 2-maligem Umkristallisieren aus Methanol bei —30° 100 mg weiße Nädelchen (39% d. Th.), die bei 41° (k. Th.) schmelzen.

$C_{16}H_{23}O_4N$ (293,4)	Ber.	C 65,49	H 7,90	N 4,77
	Gef.	» 65,45	» 7,77	» 4,67

38. *N-Allyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig werden mit 1 ccm Allylamin zur Umsetzung gebracht. Beim Verdünnen mit Wasser scheiden sich weiße, verfilzte Nadeln aus (210 mg = 96% d. Th.), die aus Methanol umkristallisiert bei 60° schmelzen. Die Fluoreszenz der Substanz im UV-Licht ist blauweiß. Sie ruft nur ganz schwache Gefühllosigkeit auf der Zunge hervor.

$C_{13}H_{17}O_4N$ (251,3)	Ber.	C 62,14	H 6,82	N 5,57
	Gef.	» 62,51	» 7,02	» 5,63

38a. *N-Allyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure.* 200 mg N-Allyl-pyrrol-dicarbonsäureester werden in 2 ccm Methanol gelöst und mit 3 ccm 2-n-Kalilauge versetzt. Man erwärmt gelinde und läßt dann 3 Stunden stehen. Anschließend verjagt man das Methanol und säuert mit 3 ccm 2-n-Schwefelsäure an. Den Niederschlag kristallisiert man wiederholt aus Methanol/Wasser 1:1 um. Man erhält schließlich 77 mg eines rein weißen Kristallpulvers, das sich ab 240° dunkel färbt und sich bei 252° lebhaft zersetzt.

$C_9H_9O_4N$ (195,2)	Ber.	C 55,38	H 4,65	N 7,17
	Gef.	» 54,76	» 4,66	» 7,20

39. *N-Benzyl-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* Die Kondensation von 200 mg DMDAe mit 0,5 ccm Benzylamin in 10 ccm Eisessig ergibt 250 mg des Pyrrolesters (96% d. Th.), der zunächst ölig anfällt, nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei —30° aber weiße Nadeln vom Schmp. 58° bildet.

$C_{17}H_{19}O_4N$ (301,3)	Ber.	C 67,76	H 6,36	N 4,65
	Gef.	» 67,18	» 6,87	» 4,60

40. *N-Amino-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* Die Kondensation von 1,15 g DMDAe in 5 ccm Eisessig mit 5 ccm 50-proc. Hydrazinhydrat liefert 800 mg (71% d. Th.) gelbe Nadeln, die aus Alkohol/Wasser 1:1 oder Petroläther (60°) oder Cyclohexan umkristallisiert, bei 80° (k. Th.) schmelzen. Der Körper fluoresziert im UV-Licht gelb und zersetzt sich am Licht. Er ist nur ganz

schwach basisch, unlöslich in 2-n-Essigsäure, bildet mit Benzaldehyd kein Azomethin und läßt sich mit einem weiteren Mol DMDAc nicht zu einem N,N'-Dipyrrolderivat kondensieren. Seine alkoholische Lösung gibt keine Fichtenspanreaktion, während bei der Zinkstaubdestillation Produkte auftreten, die eine purpurne Fichtenspanreaktion geben. In Alkohol mißlingt die Kondensation[33]).

$C_{10}H_{14}O_4N_2$ (226,2) Ber. C 53,09 H 6,24 N 12,39
Gef. » 52,90 » 6,24 » 12,70

41. *N-(β-Aminoäthyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* 100 mg DMDAc werden in 3 ccm Eisessig mit 0,2 ccm Äthylendiamin kondensiert. Beim vorsichtigen Anspritzen mit Wasser fällt zunächst etwas unveränderter DMDAc aus, von dem abfiltriert wird. Man macht dann mit 2-n-Ammoniak ammoniakalisch und gewinnt nach 12 Stunden Stehen im Eisschrank 50 mg weiße Nädelchen (45% d. Th.), die aus Petroläther umkristallisiert werden und dann bei 116° (k. Th.) schmelzen.

$C_{12}H_{18}O_4N_2$ (254,3) Ber. C 56,68 H 7,14 N 11,02
Gef. » 56,70 » 7,22 » 10,20

42. *N-(β-Oxyäthyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* Man kondensiert 500 mg DMDAc mit 1 ccm „Colamin reinst" in 10 ccm Eisessig. Nach dem Verdünnen mit Wasser bleibt der Ansatz bei —5° 12 Stunden stehen. So erhält man 400 mg (72% d. Th.) weiße Nadeln, die aus ganz leicht siedendem Petroläther bei —10° umkristallisiert werden und dann bei 57° (k. Th.) schmelzen. Der lokalanästhetische Effekt auf der Zunge ist bemerkenswert stark.

$C_{12}H_{17}O_5N$ (255,3) Ber. C 56,46 H 6,71 N 5,49
Gef. » 56,47 » 6,30 » 5,79, 5,47

43. *Benzoyl-verbindung von N-(β-Oxyäthyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester.* Man benzoyliert 200 mg N-(β-Oxyäthyl)-pyrrol-α,α'-dicarbonsäure-diäthylester gelöst in 5 ccm trocknem Pyridin mit 2 ccm Benzoylchlorid. Nach Stehen über Nacht gießt man in Eiswasser, äthert das ausgefallene Öl aus, wäscht neutral, trocknet und dampft den Äther ab. Den Rückstand chromatographiert man aus Benzol an Aluminiumoxyd nach Brockmann und kristallisiert anschließend aus Petroläther (30—40°) bei —20° um. Man erhält 100 mg weiße Nädelchen vom Schmp. 50° (k. Th.), die keinen lokalanästhetischen Effekt zeigen.

$C_{19}H_{21}O_6N$ (359,2) Ber. C 63,47 H 5,89 N 3,90
Gef. » 63,45 » 6,06 » 3,93

44. *α,α'-Dicarbäthoxypyrrol-N-essigsäure.* Durch Kondensation von DMDAc mit Glykokoll in Eisessiglösung erhält man ein weißes Kristallpulver vom Schmp. 172° (aus 50-proc. Alkohol). Bei der Zinkstaubdestillation bildet sich ein Öl, das eine blaurote Fichtenspanreaktion gibt.

$C_{12}H_{15}O_6N$ (269,2) Ber. C 53,55 H 5,62 N 5,20
Gef. » 53,84 » 5,83 » 5,29

45. *α,α'-Dicarbäthoxypyrrol-N-essigsäuremethylester.* 0,23 g DMDAc werden mit 0,25 g Glykokollmethylester-chlorhydrat und 0,25 g kristallisiertem Natriumacetat in 5 ccm Eisessig 5 min lang unter Rückfluß gekocht. Man erhält beim Verdünnen mit Wasser und Kühlen in Eis 250 mg (88% d. Th.) weiße Nädelchen, die, aus Aceton/Wasser 1:2 bei —30° umkristallisiert, den Schmp. 51° zeigen.

$C_{13}H_{17}O_6N$ (283,3) Ber. C 55,12 H 6,05 N 4,95
Gef. » 55,52 » 6,00 » 4,77

[33]) Vgl. C. Bülow, Ber. **35**, 4311 (1902); Th. Curtius, J. pr. **50**. 519 (1894).

46. *α,α'-Dicarbäthoxypyrrol-N-(β-propionsäure).* Durch Kondensation von DMDAc mit β-Alanin in Eisessig erhält man diese Pyrrol-Verbindung. Sie bildet, aus Alkohol/Wasser 1:3 umkristallisiert lange, weiße Nadeln, die nach 2-maligem Umkristallisieren bei 160—162° schmelzen. Im UV-Licht fluoresziert das Produkt schwach blauweiß.

$C_{13}H_{17}O_6N$ (283,3)	Ber.	C 55,12	H 6,05	N 4,95
	Gef.	» 55,13	» 6,23	» 5,18

47. *dl-α,α'-Dicarbäthoxypyrrol-N-(α-propionsäure).* Man kondensiert DMDAc in Eisessig mit *dl*-Alanin. Das Produkt bildet nach dem Umkristallisieren aus 50-proc. Alkohol weiße Nadeln vom Schmp. 137—138°.

$C_{13}H_{17}O_6N$ (283,3)	Ber.	C 55,12	H 6,05	N 4,95
	Gef.	» 55,06	» 6,16	» 4,82

48. *dl-α,α'-Dicarbäthoxypyrrol-N-(α-buttersäure).* 100 mg DMDAc werden mit 100 mg *dl*-α-Aminobuttersäure in 5 ccm Eisessig kondensiert. Aus Aceton/Wasser 1:1 umkristallisiert erhält man 60 mg gelbliche Blättchen (47% d. Th.), die anschließend noch einmal aus Cyclohexan umkristallisiert werden. Der Schmp. liegt dann bei 136°.

$C_{14}H_{19}O_6N$ (297,3)	Ber.	C 56,56	H 6,44	N 4,71
	Gef.	» 56,59	» 6,59	» 4,68

49. *α,α'-Dicarbäthoxypyrrol-N-(ε-capronsäure)* (I). 1,15 g DMDAc, gelöst in 10 ccm Eisessig, werden mit 1,0 g ε-Aminocapronsäure (Schmp. 204—205°) kondensiert. Man erhält 1,55 g (96% d. Th.) weiße, verfilzte Nadeln beim Umkristallisieren, wobei man in 50-proc. Alkohol bei 30—50° löst und bei 0° kristallisieren läßt. Die Verbindung schmilzt bei 64°. Im UV-Licht zeigt sie eine grüne Fluoreszenz. Bei der Zinkstaubdestillation erhält man ein gelbes Öl, das eine violette Fichtenspan-Reaktion zeigt und mit ätherischer Sublimatlösung eine weiße Fällung ergibt.

$C_{16}H_{23}O_6N$ (325)	Ber.	C 59,06	H 7,12	N 4,31
	Gef.	» 59,03	» 6,89	» 4,38

50. *N,N'-Tetramethylen-bis-(2,5-dicarbäthoxypyrrol).* 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 1 ccm reinstem Putrescin kondensiert. Die bei Wasserzusatz ausfallende Verbindung kristallisiert man 4-mal aus Methanol/Wasser 2:3 unter Zusatz von etwas Tierkohle um. Man erhält so 80 mg weiße Kristalle (39% d. Th.) vom Schmp. 110°.

$C_{24}H_{32}O_8N_2$ (476,5)	Ber.	C 60,49	H 6,76	N 5,88
	Gef.	» 60,39	» 6,16	» 5,97

51. *N,N'-Hexamethylen-bis-(2,5-dicarbäthoxypyrrol)* (II). 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 500 mg Hexamethylendiamin kondensiert. Man erhält 42 mg (19% d. Th.) weiße Nadeln, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 110° schmelzen. Die Fluoreszenz im UV-Licht ist grünlichweiß.

$C_{26}H_{36}O_8N_2$ (504,6)	Ber.	C 61,89	H 7,19	N 5,56
	Gef.	» 62,32	» 7,15	» 5,65

52. *N-Phenyl-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 700 mg DMDAc werden in 5 ccm Eisessig mit 1 g Anilin, das frisch über Zinkstaub destilliert ist, und 2 ccm Wasser kondensiert. Nach dem Anspritzen mit Wasser erhält man 850 mg Rohprodukt (98% d. Th.), das aus Alkohol (50%) oder Aceton/Wasser 1:1 umkristallisiert wird und schwach gelbliche Blättchen vom Schmp. 117° darstellt. Die Zinkstaubdestillation liefert rötliche Kristalle, die eine violette Fichtenspan-Reaktion geben.

$C_{16}H_{17}O_4N$ (287,3)	Ber.	C 66,88	H 5,96	N 4,88
	Gef.	» 67,06	» 5,94	» 5,23

53. *N-Phenyl-2,5-pyrrol-dicarbonsäuremethylester*[4]). Bei der Kondensation von α,α'-Dioxymuconsäuredimethylester (DMDM) in Eisessig mit frisch über Zinkstaub destilliertem Anilin entsteht die Verbindung direkt, die, aus Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert, Blättchen vom Schmp. 110° bildet.

$C_{14}H_{13}O_4N$ (259,3)	Ber.	C 64,86	H 5,06	N 5,40
	Gef.	» 64,57	» 5,24	» 5,73

54. *N-(p-Diphenyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 200 mg DMDAc werden in 5 ccm Eisessig mit 200 mg 4-Aminodiphenyl kondensiert. Man erhält aus der mit dem gleichen Volumen Wasser versetzten Lösung 280 mg Pyrrolester (89% d. Th.), der aus Methanol bei —30° in schwach-gelblichen Nadeln vom Schmp. 101° kristallisiert.

$C_{22}H_{21}O_4N$ (363,4)	Ber.	C 72,71	H 5,83	N 3,86
	Gef.	» 73,05	» 6,02	» 3,93

55. *N-(α-Naphthyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* Bei der Kondensation von 250 mg DMDAc mit 200 mg α-Naphthylamin in 10 ccm Eisessig entstehen 355 mg Rohprodukt (97% d. Th.), die 5-mal aus Methanol/Wasser 1:1 unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert werden. Die Verbindung bildet weiße Kristalle vom Schmp. 136°. Ihre Fluoreszenz im UV-Licht ist blauweiß.

$C_{20}H_{19}O_4N$ (337,4)	Ber.	C 71,20	H 5,68	N 4,15
	Gef.	» 71,18	» 5,95	» 4,11

56. *N-(β-Naphthyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* Man kondensiert 250 mg DMDAc mit 200 mg β-Naphthylamin in 10 ccm Eisessig. Dabei erhält man eine fast quantitative Ausbeute an Rohprodukt, die man 5-mal aus Wasser/Methanol 1:1 unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Die weißen Kristalle schmelzen dann bei 146°. Ihre Fluoreszenz im UV-Licht ist hellgelb.

$C_{20}H_{19}O_4N$ (337,4)	Ber.	C 71,20	H 5,68	N 4,15
	Gef.	» 71,46	» 5,70	» 4,18

57. *N-Trimethoxyphenyl-äthyl-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 200 mg DMDAc werden in 10 ccm Eisessig mit 200 mg Mescalin (Trimethoxy-phenylamino-äthanchlorhydrat) unter Zusatz von 3 ccm gesättigter Natriumacetatlösung kondensiert. Man erhält 340 mg Substanz (97% d. Th.). Aus Methanol umkristallisiert bildet die Verbindung lange, weiße Nadeln vom Schmp. 91°.

$C_{21}H_{27}O_7N$ (405,4)	Ber.	C 62,21	H 6,71	N 3,46
	Gef.	» 62,15	» 6,80	» 3,52

58. *N-(3-Carboxy-4-oxy-phenyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 100 mg DMDAc werden mit 100 mg 5-Aminosalicylsäure in 5 ccm Eisessig kondensiert. Das beim Anspritzen mit Wasser ausfallende, noch rötlich gefärbte, kristalline Produkt kristallisiert man anschließend aus Methanol/Wasser 1:2 um. Man erhält 107 mg (71% d. Th.) weiße, verfilzte Nädelchen, die bei 171,5° (k. Th.) schmelzen.

Die Verbindung reagiert lackmussauer und besitzt einen herben Geschmack. Ihre Lösung in Methanol färbt sich mit methanolischer Eisenchloridlösung tief blauviolett (5-Aminosalicylsäure ergibt eine rotviolette Färbung). Die Fluoreszenz der Verbindung im UV-Licht ist himmelblau.

$C_{17}H_{17}O_7N$ (347,3)	Ber.	C 58,79	H 4,93	N 4,03
	Gef.	» 59,09	» 4,72	» 3,99

59. *N-(3-Oxy-4-carboxy-benzyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* Man kondensiert 100 mg DMDAc in 5 ccm Eisessig mit 100 mg 4-Aminomethyl-salicylsäure (PAMSA)[34]). Beim vorsichtigen Verdünnen der gelben Lösung mit dem doppelten

[34]) R. Kuhn, F. Zilliken, H. Trischmann, Ber. 83, 304 (1950).

Volumen Wasser kristallisiert in quantitativer Ausbeute das Pyrrol-derivat aus. Beim Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 1:3 erhält man weiße Nadeln, die bei 170° (k. Th.) schmelzen. Die methanolische Lösung wird durch Eisenchlorid in Methanol blauviolett gefärbt.

$C_{18}H_{19}O_7N$ (361,3)	Ber.	C 59,83	H 5,30	N 3,88
	Gef.	» 59,98	» 5,67	» 3,90

60. *N-(4-Sulfonamido-benzyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 200 mg DMDAe kondensiert man in 10 ccm Eisessig unter Zugabe von 3 ccm gesättigter Natriumacetatlösung mit 300 mg 4-Sulfonamido-benzylaminchlorhydrat (Marfanil). Man verdünnt anschließend mit dem doppelten Volumen Wasser und kristallisiert das in nahezu quantitativer Ausbeute auskristallisierte Rohprodukt nach dem Trocknen aus Benzol um. Man erhält weiße Nadeln vom Schmp. 126° (k. Th.). Die Schmelze erstarrt glasartig.

$C_{17}H_{20}O_6N_2S$ (380,4)	Ber.	C 53,67	H 5,30	N 7,37	S 8,42
	Gef.	» 53,46	» 5,15	» 7,45	» 8,14

61. *N-(2-Diphenylenoxyd)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 200 mg DMDAe in 10 ccm Eisessig kondensiert man mit 200 mg 2-Aminodiphenylenoxyd. Man erhält 150 mg (46% d. Th.) Pyrrolester, der aus Methanol in schwach gelblichen Nädelchen kristallisiert, die nach vorausgehendem Sintern bei 126° schmelzen.

$C_{22}H_{19}O_5N$ (377,4)	Ber.	C 70,02	H 5,07	N 3,71
	Gef.	» 70,13	» 5,05	» 3,72

62. *N-(p-Aminophenyl)-2,5-dicarbäthoxypyrrol.* 300 mg DMDAe werden in 10 ccm Eisessig mit 300 mg p-Phenylendiamin kondensiert. Das Rohprodukt (etwa 350 mg) wird mit 2-n-Salzsäure ausgekocht und das Filtrat dann ammoniakalisch gemacht. Der basische Pyrrolester wird anschließend aus Methanol umkristallisiert, wobei er lange, weiße Nadeln bildet, die bei 116° schmelzen.

$C_{16}H_{18}O_4N_2$ (302,3)	Ber.	C 63,56	H 6,00	N 9,27
	Gef.	» 63,31	» 5,96	» 9,18

Eine Weiterkondensation mit noch 1 Mol DMDAe zu einem N,N'-(p-Phenylen)-bis-pyrrol-Derivat führte zu keinem analysenreinen Produkt.

63. *N,N'-(p,p'-Diphenylen)-bis-(2,5-dicarbäthoxypyrrol).* 200 mg DMDAe werden in 10 ccm Eisessig mit 100 mg Benzidin (reinst) kondensiert. Die Lösung wird dabei vorübergehend blutrot. Man spritzt mit Wasser an und kristallisiert dann aus Alkohol um, wobei man ein schwach oranges Kristallpulver vom Schmp. 207° (Zers.) erhält.

$C_{32}H_{32}O_8N_2$ (572,6)	Ber.	C 67,12	H 5,63	N 4,89
	Gef.	» 67,52	» 5,77	» 5,10

64. *3-Oxy-2-methyl-chinoxalin*[9]). Beim Zusammengeben von Brenztraubensäure-ester mit o-Phenylendiamin in Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bildet sich bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten das Chinoxalinderivat. Der Brenztraubensäure-methylester reagiert dabei am besten, während z. B. der Benzylester schlechtere Ausbeuten ergibt.

Aus 5 g Brenztraubensäure-methylester, gelöst in 10 ccm Äther, und 5 g o-Phenylendiamin in 15 ccm Äther und 20 ccm Dioxan erhält man 5 g weiße Nadeln, die sich aus der gelb gefärbten und warm gewordenen Lösung innerhalb 15 min abscheiden (63% d. Th.). Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran ergibt lange, verfilzte, weiße Nadeln vom Schmp. 245°—246° unter leichter Zersetzung. Die Fluoreszenz der Verbindung im UV-Licht ist blau.

Aus 5 g Brenztraubensäure-benzyl-ester gewinnt man auf die gleiche Weise 1 g 3-Oxy-2-methyl-chinoxalin (22% d. Th., bezogen auf den Ester).

$C_9H_8ON_2$ (160,2)	Ber.	C 67,48	H 5,03	N 17,49
	Gef.	» 67,09	» 4,85	» 17,47

65. *3-Oxy-2-brommethyl-chinoxalin.* Man läßt 5 g Brombrenztraubensäure-methylester, der mit 10 ccm trocknem Äther verdünnt ist, mit 5 g o-Phenylendiamin in 25 ccm Dioxan reagieren. Die Lösung wird dunkelrot, und unter leichter Erwärmung scheidet sich die Verbindung in feinen Nädelchen ab. Man fügt noch 25 ccm Äther hinzu und saugt nach 1 Stunde ab (Ausb. 7 g). Aus Alkohol umkristallisiert bildet die Verbindung weiße Nadeln vom Schmp. 233° unter Rotfärbung und Zersetzung. Die Substanz fluoresziert nicht im UV-Licht. Erhitzen in alkoholischer Lösung mit Triäthylamin ergibt eine blutrote Färbung.

$C_9H_7ON_2Br$ (239,1)	Ber.	C 45,21	H 2,95	N 11,72	Br 33,43
	Gef.	» 45,24	» 3,06	» 11,90	» 33,90

66. *Phenylhydrazon des 3-Oxy-2-chinoxalyl-aldehyds*[10]). 500 mg 2-Brommethyl-3-oxychinoxalin werden in 20 ccm Eisessig heiß gelöst und mit 2 ccm dest. Phenylhydrazin in 10 ccm Wasser 5 Min. gekocht. Beim Erkalten kristallisiert das Phenylhydrazon in roten Nadeln aus (290 mg). Aus Eisessig umkristallisiert erhält man kupferrote, verfilzte Nadeln; die Substanz schmilzt bei 290° u. Zers. In conc. Schwefelsäure löst sie sich mit tief violetter Farbe, die beim Verdünnen mit Wasser in weinrot umschlägt.

$C_{15}H_{12}ON_4$ (264,1)	Ber.	N 21,24	Gef. N 21,16

67. *2,2'-Äthylen-bis-(3-oxychinoxalin)* (IV). 200 mg DMDAc werden mit 200 mg o-Phenylendiamin und 10 ccm Eisessig kondensiert. In heftiger Reaktion scheidet sich schon in der Hitze ein orangefarbenes, kristallisiertes Produkt aus. Man kristallisiert anschließend aus Eisessig um und erhält 220 mg (80% d. Th.) eines gelborangen Kristallpulvers, von lebhaft grüner Fluoreszenz im UV-Licht, das sich in conc. Schwefelsäure blutrot löst. Der Schmp. der Substanz liegt bei 327° nach vorausgehendem Sintern.

$C_{18}H_{14}O_2N_4$ (318,3)	Ber.	C 67,91	H 4,43	N 17,60
	Gef.	» 68,04	» 4,67	» 17,32

68. *3-Oxy-2-methyl-6,7-benzochinoxalin* (III). Die Kondensation von 200 mg 2,3-Naphthylendiamin und 500 mg Brenztraubensäure-methylester in 5 ccm Tetrahydrofuran ergibt 186 mg zitronengelbe Nädelchen (70% d. Th., bezogen auf das Diamin), die aus Dioxan umkristallisiert bei 295° (u. Zers.) schmelzen. Die Lösung in conc. Schwefelsäure ist dunkelrotbraun.

$C_{13}H_{10}ON_2$ (210,2)	Ber.	N 13,33	Gef. N 13,11

69. *3-Oxy-2-brommethyl-6,7-benzochinoxalin* (III). Die Kondensation von 200 mg Naphthylendiamin-(2,3) mit 0,5 ccm Brombrenztraubensäure-methylester in 5 ccm Tetrahydrofuran ergibt 360 mg (95% d. Th., Rohprodukt) gelbe Kristallmasse. Man muß bei der Kondensation, die unter Selbsterwärmung verläuft, kühlen, sonst tritt leicht Zersetzung unter Dunkelrotfärbung ein. Beim Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran ist ebenfalls für kurze Erhitzungsdauer zu sorgen. Die Verbindung zersetzt sich ab 230° ohne deutlichen Schmelzpunkt.

$C_{13}H_9ON_2Br$ (289,1)	Ber.	C 54,00	H 3,14	N 9,69	Br 27,64
	Gef.	» 54,03	» 3,20	» 9,75	» 27,83

Isolierung und Konstitution eines Hydrojuglon-glucosids aus den grünen Schalen der Walnuß

Von *Hans W. Ruelius* und *Adeline Gauhe*

(Aus dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie)

(Eingegangen am 3. November 1950)

Wie schon F. Mylius[1]) [2]) im Jahre 1884 feststellte, enthalten die grünen Schalen der Walnuß kein Juglon, sondern Hydrojuglon, das zur Zeit der Reife in gebundener Form vorliegt. A. Bernthsen und A. Semper[3]) vermuteten, daß es sich hierbei um Glykoside des Hydrojuglons handeln könnte. Eine Isolierung des gebundenen Hydrojuglons wurde nicht unternommen. F. Wokes und Mitarbeiter[4]) beobachteten bei der Bestimmung des Vitamin-C-Gehaltes verschiedener Walnußgewebe, daß neben Ascorbinsäure noch eine zweite Substanz mit hohem Reduktionsvermögen vorhanden ist, die sie als „apparent vitamin C" bezeichneten. Sie stellten fest[5]), daß bei der Einwirkung von Jodlösung auf salzsaure alkoholische Extrakte aus ruhenden Knospen und Kätzchen von *Juglans regia* eine gelbe ätherlösliche Verbindung entsteht, deren Absorptionsspektrum mit dem des Juglons identisch ist. Sie vermuteten, daß es sich bei dem „apparent vitamin C" um einen Ester des Hydrojuglons handle.

Im Zusammenhang mit der Untersuchung eines Naphthochinonfarbstoffs aus Fusarien, der in diesen Pilzen teilweise in reduzierter, wasserlöslicher Form vorliegt[6]), haben wir uns mit der Hydrojuglonverbindung aus Walnußschalen befaßt, die nach den Angaben von Mylius[2]) ebenfalls wasserlöslich sein mußte.

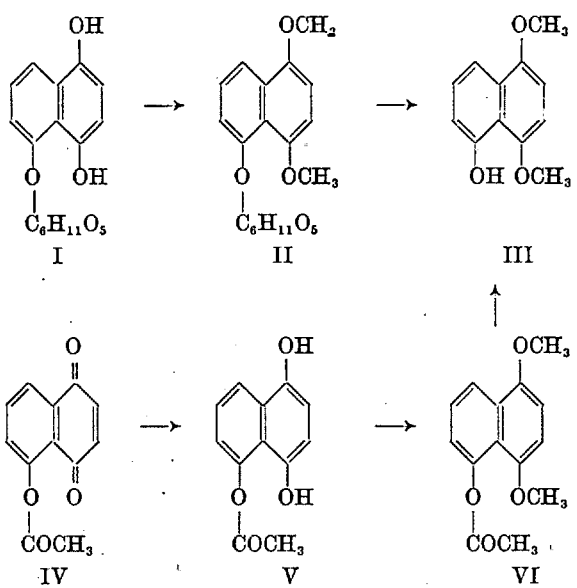
Um die Hydrojuglon-Verbindung aus den Nußschalen zu extrahieren, haben wir diese unzerkleinert mit sehr verdünnter Salzsäure ausgezogen. Der Salzsäurezusatz verhindert, wie schon Mylius[7]) angenommen hat, die fermentative Bildung von Juglon. Aus den mit Ammonsulfat versetzten salzsauren Auszügen läßt sich die

[1]) Ber. **17**, 2411 (1884).
[2]) Ber. **18**, 2567 (1885).
[3]) Ber. **18**, 203 (1885).
[4]) F. Wokes und R. Melville, Biochem. J. **45**, 343 (1949); Biochem. J. **43**, 585 (1948); F. Wokes, R. Melville, J. G. Organ und E. M. James, Biochem. J. **39**, XXV (1945); F. Wokes, J. G. Organ, E. M. James und R. Melville, Nature **154**, 669 (1944); R. Melville, F. Wokes und J. G. Organ, Nature **152**, 447 (1943).
[5]) C. Daglish und F. Wokes, Nature **162**, 179 (1948).
[6]) H. W. Ruelius und A. Gauhe, A. **570**, 121 (1950).
[7]) Juglon und Hydrojuglon, Habilitationsschrift Freiburg i. Br. 1885.

Hydrojuglon-Verbindung mit Lösungsmitteln wie Isopropylalkohol oder n-Butanol ausschütteln. Die Isopropanol-Lösung liefert beim Einengen i. V. eine kristallisierte Substanz. Beim Umkristallisieren aus Wasser erhält man Prismen vom Schmp. 216° (Zers.), die die Zusammensetzung $C_{16}H_{18}O_8$ haben. Der schwachbittere Geschmack der Substanz erinnert an den des gelben Häutchens, das den reifen Nußkern einhüllt. Die Verbindung ist linksdrehend ($[\alpha]_D^{21} = -96{,}7°$ in Methanol), sie liefert bei der hydrolytischen Spaltung 1 Mol Glucose. Das Aglucon hat demnach die Zusammensetzung $C_{10}H_8O_3$. Bei der Dehydrierung mit Ferrichlorid wird unter Abspaltung des Glucoserestes 1 Mol Juglon $C_{10}H_6O_3$ gebildet. Auch durch Einwirkung von Chromsäure oder saurer Jodlösung entsteht Juglon. Die Verbindung ist also ein Glucosid des Hydrojuglons.

Um die Stellung des Glucoserestes zu bestimmen, haben wir das Hydrojuglon-glucosid mit Diazomethan methyliert. Der gebildete Dimethyläther ergab bei der sauren Hydrolyse ein Dimethoxynaphthol $C_{10}H_5(OCH_3)_2OH$ vom Schmp. 156°. Dieses erwies sich als das noch unbekannte 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin (III). Der Glucoserest muß demnach im Hydrojuglon-glucosid in 5-Stellung stehen (Formel I).

Das 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin stellten wir zum Vergleich auf folgendem Wege her: 5-Acetoxy-naphthochinon-1,4 (Acetyljuglon IV)[3]) wurde katalytisch zum entsprechenden Hydrochinon



(V) reduziert und dieses mit Diazomethan zum 5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin (VI) umgesetzt. Durch saure Verseifung erhielten wir das 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin (III).

Die außerordentlich leicht verlaufende Dehydrierung und die glatte Bildung des Dimethyläthers sprechen dafür, daß das kristallisierte Hydrojuglon-5-glucosid sich vom α-Hydrojuglon (1,4,5-Trioxynaphthalin)[8]) ableitet und nicht von der isomeren β-Form, die als 1,4-Dioxo-5-oxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin[9]) [10]) nicht direkt zum Juglon dehydriert wird[8]). Das kristallisierte Glucosid ist demnach und auf Grund seiner Linksdrehung als 1,4,5-Trioxynaphthalin-5-β-d-glucosid zu formulieren. Die Frage, ob es in den Walnüssen möglicherweise z. T. als Derivat des β-Hydrojuglons vorliegt, können wir auf Grund unserer Versuche nicht entscheiden, da wir bei der Isolierung Salzsäure verwendet haben und Säuren eine Enolisierung von Diketo-tetrahydronaphthalin-derivaten bewirken können[9]).

In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung von R. H. Thomson[10]) über die Struktur des β-Hydrojuglons und verwandter Verbindungen wird auf eine beim Biochem. J. im Druck befindliche Arbeit von C. Daglish*) Bezug genommen, der das 5-Glucosid des α-Hydrojuglons als Naturprodukt identifiziert hat, aber auch bei eingehender Untersuchung einer großen Anzahl von Walnußextrakten mit chromatographischen und spektroskopischen Methoden nicht in der Lage war, das β-Isomere oder ein Derivat desselben aufzufinden.

Fermentative Juglonbildung

Zerreibt man die grünen Schalen reifer Nüsse mit Quarzsand und Wasser, so tritt schon während des Zerreibens ein intensiver Geruch nach Juglon auf. Es läßt sich dann nur noch Juglon, aber kein Hydrojuglon-glucosid mehr isolieren. Aus dem wäßrigen Extrakt der zerriebenen Nußschalen erhielten wir durch Fällung mit Alkohol ein Trockenpräparat, aus dem sich durch Verreiben mit Wasser wirksame Fermentlösungen herstellen lassen. Auf Zusatz einer solchen Lösung zu einer wäßrigen Lösung des kristallisierten Hydrojuglon-glucosids tritt nach wenigen Sekunden Gelbfärbung auf, und nach einiger Zeit scheidet sich kristallisiertes Juglon ab. Durch kurzes Erwärmen im siedenden Wasserbad wird die Fermentlösung unwirksam. Die im Trockenpräparat enthaltene Phenoloxydase

[8]) R. Willstätter und A. S. Wheeler, Ber. **47**, 2796 (1915).
[9]) K. Zahn und P. Ochwat, A. **462**, 72 (1928).
[10]) R. H. Thomson, Soc. **1950**, 1737.
*) Anm. bei der Korrektur: Die Arbeit ist inzwischen im Biochem. J. **47**, 452 (1950) erschienen. Die von C. Daglish erhaltene Substanz ist amorph und schmilzt bei 165° (Zers.).

scheint ebenso wie andere Phenoloxydasen ein Kupferproteid zu sein, denn sie wird durch Zusatz von Kupferkomplexbildnern wie Cystein oder 8-Oxychinolin inaktiviert. Durch Zugabe von wenig verd. Kupfersulfatlösung läßt sich diese Hemmung wieder aufheben. Kupfersulfat allein in der gleichen geringen Konzentration bewirkt erst in Stunden eine teilweise Zersetzung des Hydrojuglon-glucosids. Wie orientierende Messungen der Sauerstoffaufnahme in Gegenwart und Abwesenheit von Katalase ergaben, verläuft die fermentative Dehydrierung des Glucosids unter Verbrauch von 1 Mol Sauerstoff bei gleichzeitiger Bildung von 1 Mol Hydroperoxyd und 1 Mol Juglon. Die bisherigen Versuche haben keinen Anhaltspunkt für die Beteiligung einer Glucosidase bei der fermentativen Juglonbildung ergeben. Das intermediär zu erwartende Juglonglucosid ist möglicherweise so labil, daß es ohne Mitwirkung eines glucosidspaltenden Ferments in Juglon und Glucose zerfällt.

Für seine wertvollen Ratschläge sind wir Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zu großem Dank verpflichtet. Fräulein A. Seeliger und Fräulein A. Theis danken wir für ihre eifrige Hilfe bei den Versuchen, Herrn E. Röhm für die Aufnahme der Debye-Scherrer-Diagramme.

Beschreibung der Versuche

Isolierung und Eigenschaften des Glucosids

Die grünen Schalen von Walnüssen wurden zu dem Zeitpunkt verarbeitet, als sie sich von selbst von den reifen Nüssen lösten. 4 kg grüne Schalen wurden wenige Stunden nach der Ernte ohne weitere Zerkleinerung mit 7 l 0,2-n-Salzsäure übergossen. Nach 8-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde filtriert und das Filtrat nach Zusatz einer wäßrigen Lösung von 7 g Metaphosphorsäure i. V. bei 35—40° auf 2300 ccm eingeengt. Durch Ausschütteln mit Äther (4-mal je 200 ccm) und Benzol (2-mal je 200 ccm) konnten braungefärbte Verunreinigungen und Spuren von Juglon entfernt werden. Die wäßrige Phase wurde mit 1150 g kristallisiertem Ammonsulfat versetzt und (nach Klärung durch Zentrifugieren) mit Isopropylalkohol ausgeschüttelt (1-mal mit 150 ccm, 6-mal mit je 50 ccm). Die braungefärbten Isopropanol-auszüge wurden i. V. bei 40° auf etwa 100 ccm eingeengt. Nach Zusatz von 50 ccm Wasser wurde i. V. bei derselben Temperatur weiterdestilliert, bis fast aller Isopropylalkohol übergegangen war. Aus der eingeengten Lösung schieden sich Kristalle ab, die nach kurzem Stehen im Eisschrank abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen wurden. Wir erhielten so 3 g eines leicht gelblichen Kristallpulvers. Aus der Mutterlauge ließen sich bei weiterem Einengen noch 200 mg kristallisiertes Glucosid gewinnen.

Ein zweiter Auszug der Nußschalen mit 4 l 0,2-n-Salzsäure lieferte, auf die gleiche Weise aufgearbeitet, noch 2 g Rohglucosid.

Statt Isopropylalkohol kann auch n-Butanol zum Ausschütteln verwendet werden. Doch empfiehlt es sich in diesem Fall die vereinigten Butanolextrakte mit dem 4-fachen Volumen Benzol zu versetzen und das Glucosid aus der Butanol-Benzol-lösung mit Wasser auszuschütteln. Aus den wäßrigen Auszügen scheidet sich beim Einengen i. V. das Glucosid in kristallisierter Form ab.

Um die in den salzsauren Auszügen vorhandene Glucosidmenge restlos zu gewinnen, ist sehr häufiges Ausschütteln mit Isopropylalkohol bzw. n-Butanol

erforderlich. Wir haben hierauf — ebenso wie auf die Anwendung der Gegenstromverteilung — verzichtet, um die in Lösung leicht zersetzliche Substanz möglichst rasch in kristallisierter Form zu gewinnen.

Zur Analyse wurde das Hydrojuglon-glucosid mehrmals aus Wasser umkristallisiert (Prismen) und 5 Stunden bei 80° und 2 mm Hg getrocknet.

$C_{16}H_{18}O_8$ (338,1) Ber. C 56,78 H 5,36
Gef. » 56,70; 56,94 » 5,41; 5,43

$[\alpha]_D^{21} = (-3{,}49° \cdot 100) : (1{,}804 \cdot 2) = -96{,}7°$ (in Methanol),

$[\alpha]_D^{21} = (-0{,}68° \cdot 100) : (1{,}758 \cdot 2) = -19{,}3°$ (in Pyridin).

Das Hydrojuglon-glucosid hat keinen scharfen Schmelzpunkt, es zersetzt sich bei 216° nach vorhergehender Kontraktion und Dunkelfärbung. Es ist sehr leicht löslich in heißem, wenig löslich in kaltem Wasser. Sehr gut löslich in Methanol, Äthanol und Pyridin, wenig löslich in trockenem Aceton und Äthylacetat, fast unlöslich in Äther, Benzol und Chloroform.

Die Lösung des Glucosids in einfach dest. Wasser ist nicht haltbar, sie verfärbt sich nach einigen Stunden und scheidet bei weiterem Stehen dunkle, amorphe Flocken aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus doppelt dest. Wasser läßt sich das Glucosid fast vollkommen farblos erhalten. Die Zersetzlichkeit eines derartig gereinigten Präparates in doppelt dest. Wasser ist sehr viel geringer als die eines analysenreinen Präparates, das nur aus einfach dest. (schwermetallhaltigem) Wasser umkristallisiert war. Die Zersetzung der wäßrigen Lösungen wird durch Cystein, Metaphosphorsäure und andere Schwermetallkomplexbildner stark verzögert.

Dehydrierung zu Juglon

Die Lösung von 200 mg Glucosid in 3 ccm Methanol und 7 ccm Wasser wurde bei Zimmertemperatur mit 2 ccm 2-n-Salzsäure und 2,4 ccm m/1-Ferrichloridlösung versetzt. Aus der Mischung schieden sich sofort gelbbraune Nadeln ab, die nach 30 Min. abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurden: 97 mg (= 94% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Benzin (Sdp. 60—70°) umkristallisiert. Die Debye-Scherrer-Aufnahme zeigte Identität mit synthetischem Juglon.

$C_{10}H_6O_3$ (174) Ber. C 68,95 H 3,47
Gef. » 68,95 » 3,68

Identifizierung und Bestimmung der Glucose

240,3 mg Glucosid wurden mit 2 ccm 1-n-Salzsäure 30 Min. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden Juglon und Hydrojuglon sowie grüngefärbte Zersetzungsprodukte durch Filtration und Ausschütteln des Filtrates mit Äther und Benzol entfernt. Die wäßrige Lösung wurde mit n/1-Natronlauge genau neutralisiert und zur Bestimmung des Drehungsvermögens auf 20 ccm aufgefüllt. 240,3 mg Hydrojuglon-glucosid liefern bei der Hydrolyse theoretisch 128 mg Glucose.

$[\alpha]_D^{20} = (+0{,}67° \cdot 100) : (0{,}64 \cdot 2) = +52{,}3°$.

4 ccm obiger Lösung wurden mit Wasser auf 25 ccm verdünnt. 5 ccm der verd. Lösung verbrauchten 2,75 ccm 0,02-n-Jodlösung, entsprechend 4,96 mg Glucose (= 96,9% d. Th.).

Für die papierchromatographische Identifizierung des Zuckers wurde mit Schwefelsäure hydrolysiert, wie oben filtriert, mit Äther und Benzol ausgeschüttelt und mit Bariumcarbonat neutralisiert. Die Papierchromatographie auf Whatman-Papier Nr. 1 mit Äthylacetat-Pyridin-Wasser nach M. A. Jermyn und F. A. Isherwood[11]) zeigte Identität mit Glucose.

[11]) Biochem. J. **44**, 402 (1949).

Dimethyl-äther des Hydrojuglon-glucosids

Die Lösung von 540 mg Hydrojuglon-glucosid in 10 ccm Methanol wurde mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung (60 ccm) versetzt. Nach etwa 15 Min. begann die Mischung sich zu trüben und schied farblose Nadeln ab. Nach Stehen über Nacht wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 417 mg. Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 200—201° (unter Dunkelfärbung).

$C_{18}H_{22}O_8$ (366,2)	Ber.	C 58,99	H 6,06	OCH_3 16,94
	Gef.	» 58,80	» 6,21	» 16,27

5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin aus dem Dimethyläther des Hydrojuglon-glucosids

Zur siedenden Lösung von 154 mg Glucosid-dimethyläther in 20 ccm Wasser wurden 20 ccm 2-n-Salzsäure gegeben und die Mischung 5 Min. im Sieden erhalten. Hierbei trübte sich die Lösung und schied ein mikrokristallines Pulver ab. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. 79 mg. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol glänzende rhombische Blättchen. Schmp. 155—156°.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,1)	Ber.	C 70,56	H 5,93	OCH_3 30,40
	Gef.	» 70,19	» 5,69	» 30,12

5-Acetoxy-1,4-dioxy-naphthalin (5-Acetylhydrojuglon). Die Lösung von 1,4 g Acetyljuglon[3]) in 50 ccm Äthylacetat wurde in Gegenwart von 150 mg 5-proc. Palladium-Bariumsulfat hydriert. Nachdem in 15 Min. die 1 Mol entsprechende Menge Wasserstoff verbraucht war, kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Die vom Katalysator filtrierte Lösung wurde bis zur beginnenden Kristallisation i. V. eingeengt und darauf mit dem 3- bis 4-fachen Volumen Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. 1,1 g. Die Substanz schmilzt unscharf bei 170° unter Zers. und Dunkelfärbung*).

$C_{12}H_{10}O_4$ (218,1)	Ber.	C 66,03	H 4,62
	Gef.	» 65,62	» 4,44

5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin. Zur Lösung von 490 mg 5-Acetoxy-1,4-dioxy-naphthalin in 5 ccm abs. Methanol wurden 60 ccm benzolische Diazomethan-lösung (über KOH getrocknet) gegeben. Nach Stehen über Nacht wurde i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert 300 mg. Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert. Lange flache Prismen. Schmp. 119—120°.

$C_{14}H_{14}O_4$ (246,1)	Ber.	C 68,26	H 5,73	OCH_3 25,21	$COCH_3$ 17,48
	Gef.	» 68,22	» 5,69	» 24,63	» 18,82

5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin aus 5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin

Zur heißen Lösung von 92 mg 5-Acetoxy-1,4-dimethoxy-naphthalin in 7 ccm Methanol wurden 5 ccm 2-n-Salzsäure gegeben und die Mischung 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen schieden sich glänzende rhombische Blättchen ab, die abgesaugt und mit Methanol-Wasser (1:1) gewaschen wurden.

*) Der Schmp. dieser Verbindung hängt sehr von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab. Anscheinend wird sie bei langsamem Erwärmen teilweise in das isomere 5-Acetyl-β-hydrojuglon[10]) umgelagert.

Schmp. 156—157°. Mischschmp. mit dem aus methyliertem Hydrojuglonglucosid durch Verseifung gewonnenen Oxy-dimethoxy-naphthalin ohne Depression. Die Debye-Scherrer-Aufnahmen zeigten ebenfalls Identität beider Präparate.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,1)	Ber.	C 70,56	H 5,93	OCH_3 30,40
	Gef.	» 70,59	» 5,86	» 30,24

Zerewitinoff-Roth (in Pyridin bei 21°).

Ber. für 1 akt. H 0,49 Gef. 0,51

Das 5-Oxy-1,4-dimethoxy-naphthalin ist in kalter und heißer verd. Natronlauge kaum löslich, es verhält sich also in dieser Hinsicht wie das 1-Oxy-8-methoxy-naphthalin[12]). Wie bei diesem färbt sich die alkoholische Lösung mit Ferrichlorid tiefrot.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe XVIII[1])

Über die Stereo-isomerisierung des 9,9'-mono-*cis*-β-Carotins

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann* und *Günter Rummert*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 6. November 1950)

Vor kurzem berichteten wir über mehrere Synthesen des β-Carotins[2]), wobei unter anderem das bisher unbekannte 9,9'-Dehydro-β-carotin resp. β-Carotin-9,9'-in als Vorstufe erhalten wurde. Die partielle Hydrierung des 9,9'-Dehydro-β-carotins I an der Dreifachbindung führte zu einem bisher noch nicht bekannten einheitlichen mono-*cis*-β-Carotin II, dessen Absorptionsspektrum einen außerordentlich hohen *cis*-Gipfel[3]) (*cis*-peak) bei 340 mμ aufweist.

Zechmeister und Mitarb.[4]) haben bereits eine Reihe von Isomerisierungsprodukten des natürlichen „all"-*trans*-β-Carotins beschrieben, von denen allerdings bisher nur das Neo-β-carotin U in

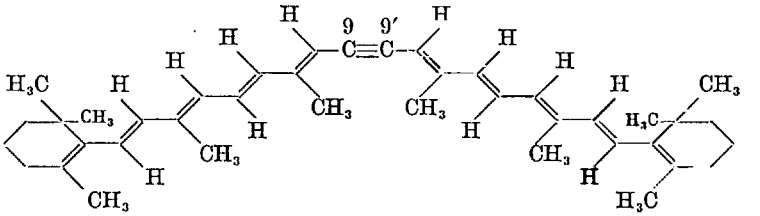
[12]) H. Staudinger, E. Schlenker und H. Goldstein, Helv. **4**, 340 (1921).

[1]) XVII. Mitteil. H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und G. Linhoff, A. **570**, 73 (1950).

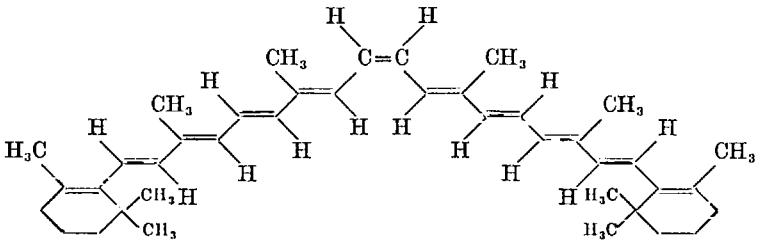
[2]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram und H. Pommer, Abhandlungen der Braunschw. Wiss. Gesellschaft, **1950**, II, 75; Chem. Ztg. **74**, 285 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, Chem. Ztg. **74**, 309 (1950); A. **569**, 237 (1950); H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert und H. Pommer, A. **570**, 54 (1950); H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Westphal, A. **570**, 69 (1950).

[3]) Vgl. hierzu L. Zechmeister, Chem. Rev. **34**, 267 (1944).

[4]) L. Zechmeister et al., B. **72**, 1340, 1678, 2039 (1939); Am. Soc. **64**, 1173 (1942); **65**, 1522, 1528, 1535, 1940, 1951 (1943); **66**, 137, 186, 317 (1944).



I



II

kristallisierter Form erhalten wurde. Man kann grundsätzlich die *cis-trans*-isomeren Carotine nach ihrer Adsorption im Chromatogramm in zwei Gruppen einteilen: Die erste Gruppe wird oberhalb und die zweite unterhalb des „all"-*trans*-β-Carotins in der Säule vorgefunden. Nach theoretischen Überlegungen von Zechmeister und Pauling[5]) liegt bei den unterhalb vom „all"-*trans*-β-Carotin adsorbierten *cis*-Verbindungen mindestens an einer der zentralen C=C-Bindungen *cis*-Stellung vor. Die *cis*-Konfiguration an der 9,9'-Doppelbindung läßt sich spektral leicht nachweisen, denn sie ist für das Auftreten des sog. *cis*-„peaks" verantwortlich zu machen[3]); das neue Maximum im ultravioletten Teil des Spektrums ist vom langwelligsten Maximum etwa 140 mμ entfernt.

Durch das auf unserem Wege eindeutig erhaltene 9,9'-mono-*cis*-β-Carotin II konnten die Voraussagen von Zechmeister und Pauling experimentell bestätigt werden. Unsere synthetische Verbindung zeigt einen außerordentlich ausgeprägten *cis*-„peak", der in seiner Extinktion alle anderen beschriebenen Isomeren übertrifft[4]):

		Extinktionen · 10^{-4}		
		450 mμ	338 mμ	Q 450/338 mμ
Neo-β-carotin	U	13,4	1,3	10,3
Neo	V	—	0,8	—
„all"-*trans*		14,2	0,8	17,8
Neo	B	—	3,4	—
Neo	E	—	3,4	—
9,9'mono-*cis*		9,25	5,2	1,77
Neo-lycopin	A	12,2	6,8	1,8

[5]) L. Zechmeister, Chem. Rev. **34**, 267 (1944); L. Zechmeister, A. L. Le Rosen, W. Schroeder, A. Polgar, L. Pauling, Am. Soc. **65**, 1940 (1943).

Lediglich beim Lycopin konnte ein Isomeres mit einem ähnlich hohen *cis*-„peak" aufgefunden werden[6]).

Wir haben nun das Verhalten dieses neuen *cis*-Isomeren eingehender untersucht. Von vornherein konnte erwartet werden, daß unsere Substanz außerordentlich stark zur Isomerisierung neigen würde, da nur mit einer verhältnismäßig geringen Übergangsenergie von *cis* in *trans* zu rechnen war[3]), bedingt durch das Bestreben des Moleküls, in die gestreckte Lage überzugehen. Wir haben daher bei der Darstellung und Isolierung von II sorgfältig alle isomerisierenden Einflüsse ausgeschaltet.

Vor allem mußten alle Operationen unter vollständigem Ausschluß von Licht bzw. nur bei Rotlicht (s. exper. T.) und bei möglichst tiefer Temperatur durchgeführt werden. Die nach der Hydrierung des 9,9'-Dehydro-β-carotins anfallende Benzollösung wurde nach der Abtrennung des Katalysators sofort i. V. eingeengt und durch Anspritzen mit Methanol zur Kristallisation gebracht. Durch Anwendung einer Handzentrifuge gelang es, die *cis*-Verbindung ohne Erwärmen in wenigen Minuten mehrere Male aus Benzol/Methanol umzukristallisieren. Die i. V. getrocknete Substanz war danach rein und zeigte einen Schmp. von 151°. Im Vergleich zum natürlichen Carotin sind die Kristalle eher etwas dunkler rot, während die Lösungen eindeutig heller erscheinen. Eine sofort ausgeführte Messung[7]) ergab die in Fig. 1 wiedergegebene Absorptionskurve. Auffällig erscheint, daß das Hauptmaximum gegenüber dem des all-*trans*-β-Carotins fast unverändert ist, während sonst allgemein eine Violett-Verschiebung um etwa 5 mμ beobachtet wird.

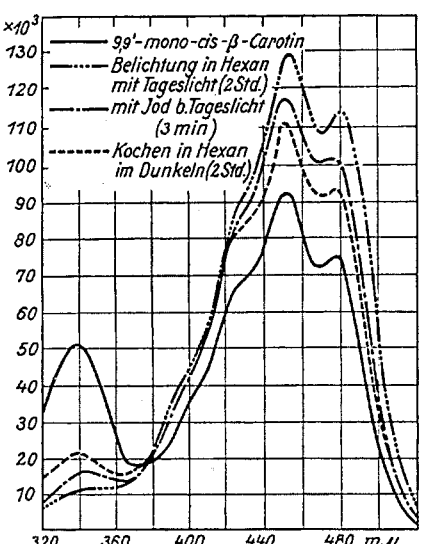


Fig. 1.
Isomerisierung von 9,9'-*cis*-β-Carotin

Für die Isomerisierungsversuche wurde eine Stammlösung hergestellt, nachdem festgestellt worden war, daß im Dunkeln bei —5° unter Luftabschluß praktisch keine Änderung eintrat. Auf diese

[6]) L. Zechmeister und A. Polgar, Am. Soc. **66**, 141 (1944).

[7]) Alle Messungen wurden im Beckman-Spektrophotometer DU ausgeführt, als Lösungsmittel diente Hexan.

Weise war es möglich, schnell Lösungen mit bekanntem Gehalt herzustellen. Zunächst wurde der Einfluß von gewöhnlichem, diffusem Tageslicht untersucht. Dabei konnten wir feststellen, daß sich bereits nach etwa 3 Stunden eine nahezu restlose Umlagerung in „all"-*trans*-β-Carotin vollzogen hatte. Den zeitlichen Verlauf dieser Isomerisierung haben wir in Fig. 2 wiedergegeben. Während der sog. *cis*-„peak" bei 338 mμ abgebaut wird, steigt gleichzeitig das Hauptmaximum stark an unter geringer Verschiebung des Nebenmaximums (476 mμ) ins Langwellige (vgl. auch Fig. 1). Führte man die Umlagerung mit Jod als Katalysator im Tageslicht durch, so war bereits nach etwa 3 Min. das Gleichgewicht erreicht (Fig. 1). Allerdings erhält man auf diese Weise ein anderes Gleichgewicht als allein durch Belichtung. Eine belichtete Lösung ergibt nach Isomerisierung mit Jod das gleiche Isomerengemisch, das man auch durch direkte Umlagerung mit Jod erhält. Bei der Jod-Isomerisierung ist ebenfalls Licht erforderlich; eine mit Jod versetzte Lösung blieb im Dunkeln 20 Stunden praktisch unverändert. Die Unwirksamkeit der Jodkatalyse im Dunkeln ist eine allgemeine Erscheinung auf dem Gebiet der Carotinoide.

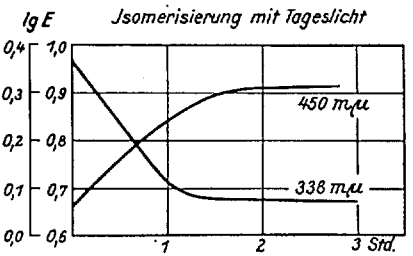


Fig. 2.
Isomerisierung mit Tageslicht.

Bereits Zechmeister erwähnt, daß anscheinend das ultraviolette Licht weniger wirksam ist[3]). Diese Angaben konnten wir auch in unserem Falle bestätigen. Die Umlagerung mit Tageslicht geht wesentlich schneller als mit einer Quecksilberlampe. Bei Anwendung von Tageslicht, aus dem alles Licht unterhalb von 400 mμ durch eine entsprechende Substanzlösung herausgefiltert war, vollzog sich die Umlagerung in derselben Geschwindigkeit wie ohne Filter.

Man kann daher wohl mit einiger Sicherheit annehmen, daß für die Isomerisierung Licht mit der Wellenlänge des Hauptmaximums verantwortlich zu machen ist.

Eine gleichartige Feststellung machten schon R. Kuhn und Mitarbeiter[8]) bei der Untersuchung der Sexualstoffe der Grünalge Chlamydomonas eugametos. Auch hier wird durch monochromatisches Licht der *cis*-Crocetin-dimethylester in die *trans*-Verbindung umgelagert, wobei wiederum die Wellenlängen des Hauptabsorptionsmaximums am wirksamsten sind (Hg-Linie bei 346 mμ).

Zechmeister und Pauling[3]) deuten das Zustandekommen der Hauptabsorption im Sichtbaren folgendermaßen: Durch Einstrahlung von Licht der Wellenlänge des Hauptmaximums gehen die π-Elektronen vom Grundzustand in einen angeregten Zustand über. Die Elektronen schwingen entlang der ganzen konjugierten Kette und streben danach, sich zunächst an einem, dann am anderen

[8]) R. Kuhn, F. Moewus und D. Jerchel, B. **71**, 1541 (1938).

Ende der Kette zu konzentrieren. Dadurch wird ein dauernd wechselndes Dipolmoment erzeugt, mit dem das Licht in Wechselwirkung tritt. Durch Anregung dieser Schwingung entlang der ganzen konjugierten Kette wird nun das Bestreben der *cis*-Verbindung, in die gestreckte Lage überzugehen, verstärkt, und es kommt so zur Umlagerung von *cis* in *trans*.

Licht mit Wellenlängen oberhalb 550 mμ erwies sich während der Versuchsdauer praktisch als wirkungslos. Dieses war insofern von Bedeutung, als bei den Versuchen mit Rotlicht gearbeitet werden konnte, ohne daß eine Veränderung zu befürchten war. Erst bei Naheinstrahlung mit orangem oder rotem Licht ließ sich nach einigen Stunden eine Änderung beobachten. Bemerkenswert ist dabei, daß der Effekt mit Rotlicht stärker war. Eine Temperaturmessung ergab, daß die Lösungen höhere Temperatur zeigten als die umgebende Luft, wiederum stärker ausgeprägt bei Rotlicht. Da die Rotlichtlampe bereits erhebliche Mengen Ultrarot ausstrahlte, wurde untersucht, ob das *cis*-Carotin im nahen Ultrarot absorbiert. Es wurde in der Tat festgestellt, daß bereits ab 1400 mμ die Absorption beginnt. Außerdem hat auch Hexan bei 1215 mμ eine scharfe Bande. Wir dürfen also vermuten, daß die mit rotem und orangem Licht beobachteten Effekte durch Ultrarotstrahlung sowie durch die einhergehende Temperaturerhöhung bewirkt werden.

Weiterhin wurde der Einfluß der Temperatur untersucht. Zu diesem Zweck wurden mehrere Proben einer Hexanlösung unserer *cis*-Verbindung unter CO_2 eingeschmolzen und im Wasserbad unter völligem Lichtausschluß auf 70° erwärmt. In bestimmten Zeitabständen wurden dann einzelne Proben im Beckman-Spektrophotometer gemessen, wobei der Abbau des *cis*-„peaks" sowie der Aufbau des Hauptmaximums verfolgt werden konnte. In Fig. 3 ist der zeitliche Verlauf wiedergegeben. Das Gleichgewicht war bereits nach $1^1/_2$ Stunden erreicht. Das Endgleichgewicht ergab etwa die gleiche Absorptionskurve wie die Jodisomerisierung (Fig. 1).

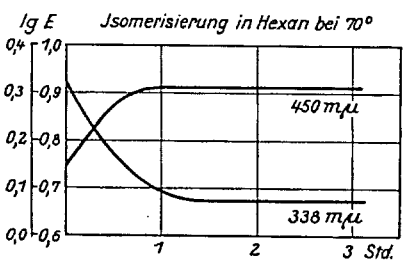


Fig. 3.
Isomerisierung in Hexan bei 70°.

Eine Hexanlösung zeigte beim Stehen im Dunkeln bei Zimmertemperatur nach 6 Tagen einen Abfall des *cis*-„peaks" um 3%, während gleichzeitig das Hauptmaximum um denselben Betrag angestiegen war. Bei 27,5° war derselbe Effekt bereits nach 20 Stunden erreicht.

Unsere Versuche haben ergeben, daß die Lichtisomerisierung des 9,9'-mono-*cis*-β-carotins für die präparative Darstellung von „all-"

trans-β-Carotin den übrigen Methoden vorzuziehen ist. Die chromatographische Auftrennung einer solchen Lichtisomerisierungs-Lösung ergab, daß praktisch nur „all"-*trans*-β-Carotin vorlag neben wenig irreversiblen Umwandlungsprodukten, die eine festhaftende gelbbraune Zone in der Aluminiumoxyd-Säule bildeten, während das *trans*-β-Carotin als orange Zone mit Benzol/Cyclohexan durch die Säule wanderte. Das Absorptionsspektrum war identisch mit dem von natürlichem β-Carotin. Die Einheitlichkeit des Umwandlungsproduktes ist auf Grund der eingangs erwähnten Tatsachen nicht verwunderlich. Der erste Schritt bei der Umlagerung ist sicher das Umklappen an der zentralen C=C-Bindung. Diese Reaktion verläuft allem Anschein nach wesentlich schneller als die weitere Isomerisierung der entstandenen *trans*-Verbindung (natürliches β-Carotin lagert sich selbst bei Sonneneinstrahlung innerhalb 45 Min. nur zu 2% um). Bei der außerordentlich rasch verlaufenden Jodisomerisierung erhält man dagegen auch hier das übliche Isomerengemisch mit etwa 50% „all"-*trans*-β-Carotin.

Auf Grund der außerordentlichen Labilität unserer *cis*-Verbindung ist es verständlich, daß dieses Isomere aus den Umlagerungsprodukten des natürlichen β-Carotins bisher nicht isoliert werden konnte. Nach dem chromatographischen Verhalten wäre diese Verbindung etwa in der Gegend zu erwarten, wo man bisher Neo E und einige weitere labile Isomere isoliert hat. Doch gerade diese Isomeren sind nur in geringer Menge vorhanden und ihre Auftrennung ist bisher nicht völlig gelungen[4]).

Bei der *cis-trans*-Isomerie der Carotinoide müssen wir zwei verschiedene Effekte unterscheiden:

1. die Anregung des π-Elektronensystems,

2. die Anregung der Atom- bzw. Molekülschwingungen.

Zu 1. sind zu rechnen: Isomerisierung durch Licht mittlerer Wellenlängen, durch Jod und Licht sowie durch starke Säuren.

Zu 2. gehören: Isomerisierung durch Wärme in Lösung sowie in der Schmelze und gegebenenfalls noch durch Ultrarotstrahlung.

Was das Vorkommen und die Bildung der in der Natur bisher aufgefundenen *cis*- und *trans*-Carotinoide anbelangt, so ist hierzu folgendes zu sagen: Es erscheint plausibel, wenn man die unter 1. angeführte Isomerisierung mit Licht als mitverantwortlich für die Tatsache ansieht, daß in der Natur die *trans*-Carotinoide mengenmäßig derart überwiegen. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß nach den Untersuchungen von Zechmeister poly-*cis*-Carotinoide recht verbreitet zu sein scheinen, und daß weitere

Arbeiten wahrscheinlich noch mehr *cis*-Vertreter zutage fördern werden[3] [8] [9] [10]).

Weiterhin sei bemerkt, daß im Tiefseeschlamm bisher nur *trans*-Carotinoide aufgefunden wurden[11]). Eine *cis-trans*-Umlagerung durch Ultrarotstrahlung dürfte hier wohl kaum in Betracht zu ziehen sein.

Zechmeister und Went[12]) haben schließlich noch zum Ausdruck gebracht, daß die enzymatische Biosynthese eines „all"-*trans*-Carotinoids durch ein Zusammenwirken mehrerer Gene zustande kommen könnte. So sollen einmal für den chemischen Aufbau und zum zweiten für die Ausbildung der „all"-*trans*-Konfiguration, d. h. für die Stereo-isomerisierung verschiedene Gene in Funktion treten. Hiernach würde z. B. nach der vollzogenen chemischen Synthese des Lycopins in der gewöhnlichen Tomate, wobei theoretisch 72 Stereomere entstehen könnten, die schließliche Ausbildung der einen „all"-*trans*-Form auf ein besonderes Gen zurückzuführen sein.

Beschreibung der Versuche

Hydrierung von 9,9'-Dehydro-β-carotin

Alle Manipulationen wurden unter völligem Lichtausschluß bzw. bei Dunkelkammerrotlicht (Kohlefaden) in einem Abstand von mindestens 2 m durchgeführt.

50 mg 9,9'-Dehydro-β-carotin Schmp. 156°, Max. 433, 458 mμ (ε = 107000, 88000) in Hexan wurden in der bereits beschriebenen Weise[2]) in Benzol mit partiell vergiftetem $Pd/CaCO_3$ hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat i. V. bei Zimmertemperatur auf 1—2 ccm eingeengt. Darauf wurde in ein Zentrifugenglas mit insgesamt 5 ccm Methanol übergespült. Sofort schieden sich Kristalle ab, die abzentrifugiert und erneut in etwa 1 ccm Benzol gelöst wurden. Durch Zugabe von etwa 3 ccm Methanol kristallisierte das *cis*-Carotin wieder sofort aus. Diese Operationen wurden nochmals wiederholt. Die abzentrifugierten Kristalle wurden im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Der Schmp. lag im evakuierten Röhrchen bei 151°, Ausbeute 15 mg reinstes 9,9'-mono-*cis*-β-carotin.

Isomerisierung mit Tageslicht

0,1 mg *cis*-β-Carotin in 25 ccm Hexan wurden in 6 Anteilen unter CO_2 dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. In bestimmten Zeitabständen wurde dann jeweils eine Probe gemessen (siehe Fig. 1 und 2).

Isomerisierung mit Jod

0,1 mg *cis*-β-Carotin wurden in 25 ccm Hexan gelöst und mit 0,02 mg Jod versetzt. Darauf wurde diese Lösung in 5 Anteilen dem Tageslicht ausgesetzt und in kurzen Zeitabständen gemessen. Bereits nach 6 Min. trat keinerlei Änderung mehr auf (vgl. Fig. 1). Eine wie oben dem Licht ausgesetzte Probe ergab nach Zusatz von Jod dasselbe Gleichgewicht.

---

[9]) R. Kuhn und A. Winterstein, B. **66**, 209 (1933); **67**, 344 (1934).

[10]) L. Zechmeister et al., Am. Soc. **64**, 1075, 1173 (1942); **67**, 108 (1945); **69**, 1930 (1947); J. Biol. Chem. **144**, 315, 312 (1942); Arch. Biochem. **23**, 239, 242 (1949).

[11]) D. L. Fox, D. M. Updegraff und G. D. Novelli, Arch. Biochem. **5**, 1 (1944); D. L. Fox, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe **5**, 20 (1948); D. L. Fox, First Inter. Biochem. Congr., Cambridge (England), Abstr. p. 354 (1949); B. Kenneth Koe, Denis L. Fox und L. Zechmeister, Arch. Biochem. **27**, 449 (1950).

[12]) Nature **162**, 847 (1948).

Isomerisierung mit Licht der Wellenlänge oberhalb 400 mμ

0,1 mg *cis*-β-Carotin in 26 ccm Hexan wurde in mehreren Anteilen mit Tageslicht belichtet, das durch eine Lösung von C_{18}-Keton-semicarbazon[13]) gefiltert wurde, so daß kein Licht unterhalb 400 mμ durchgelassen wurde. Bei 450 mμ war die Durchlässigkeit 78%. Die Isomerisierung war nach 4 Stunden beendet.

Isomerisierung bei 70° im Dunkeln

0,1 mg *cis*-β-Carotin wurde in 25 ccm Hexan gelöst und auf 5 Ampullen verteilt. Diese wurden nach Füllen mit Kohlensäure eingeschmolzen und im Wasserbad auf 70° erwärmt. In bestimmten Zeitabständen wurde jeweils eine Probe gemessen (30 Min., 1 Stunde, 1½ Stunden, 3 Stunden und 6 Stunden) (vgl. Fig. 3).

Chromatographie einer durch Licht isomerisierten Lösung

2 mg *cis*-β-Carotin wurden in 25 ccm Hexan dem Tageslicht ausgesetzt und anschließend an einer Säule mit Aluminiumoxyd chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan/Alkohol eluiert. Absorptionsmessung zeigte das gleiche Spektrum wie das von reinem „all"-*trans*-β-Carotin. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. wurden aus Benzol/Methanol rote Kristalle vom Schmp. 178° erhalten.

Absorptionsmaxima: 452, 480 mμ.

Naheinstrahlung mit orangem Licht

0,1 mg *cis*-Carotin in 25 ccm Hexan wurden mit Dunkelkammerbeleuchtung: Orange 25 Watt im Abstand von 30 cm 17 Stunden bestrahlt. Das Licht hatte einen Schwerpunkt bei 585 mμ (Hauptbereich 490—740 mμ). Die Temperatur der Lösung war 23° (Lufttemp. 21°). Der *cis*-„peak" war um 11,8% abgebaut, während das Hauptmaximum um 2% angestiegen war.

Naheinstrahlung mit Rotlicht

0,1 mg *cis*-Carotin in 25 ccm Hexan wurden mit einer roten Dunkelkammerlampe (Kohlefaden) im Abstand von 30 cm 22 Stunden bestrahlt. Das Licht hatte einen Schwerpunkt bei 950 mμ (Hauptbereich 600—2000 mμ). Die Temperatur der Lösung stieg auf 26° (Luft 23,5°). Der *cis*-„peak" war um 22,5% abgebaut, während das Hauptmaximum um 6% angestiegen war.

Erwärmen auf 27,5° in Hexan

0,1 mg *cis*-Carotin wurde in 25 ccm Hexan 22 Stunden auf 27,5° erwärmt. Der *cis*-„peak" war um 3% abgebaut.

Nachtrag:

Die physiologische Prüfung des 9,9'-Dehydro-β-carotins nach der Methode von Gridgeman zeigte in Dosen von 2 und 10 γ keine Wirkung im Wachstumstest an der Ratte. Ebenso war das 7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin (A. **569**, 226 (1950)) in Dosen von 4 und 20 γ unwirksam.

UV.-Absorptionen und Extinktionen

Aldehyd XXa Phenylsemicarbazon [A. **570**, 67 (1950)]:
Max.: λ = 392, 413 mμ (ε = 89000, 79000) (in CH_3OH);

9,9'-Dehydro-β-carotin:
Max.: λ = 433, 458 mμ (ε = 107000, 88000) (in Hexan);

9,9'-mono-*cis*-β-Carotin:
Max.: λ = 338, 449, 477 mμ (ε = 52000, 92500, 76000) (in Hexan);

trans-β-Carotin:
Max.: λ = 452, 480 mμ (ε = 152500, 132000).

[13]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann und K. Bartram, A. **561**, 13 (1948).

In der XV. Mitteil. [A. **570**, 54 (1950)] wurden die Spektren, wenn nicht anders angegeben, in Methanol gemessen.

Berichtigungen:

In der X. Mitteil. [A. **569**, 226 (1950)] muß es auf S. 233 beim letzten Satz des mittleren Absatzes heißen:

„Nach Zechmeister ist dies der Fall bei *cis*-Verbindungen, bei denen an der zentralen C=C-Bindung nicht *cis*-Stellung vorliegt."

In der XV. Mitteil. [A. **570**, 54 (1950)] muß es auf S. 55, 6. Zeile, heißen:

„β-C_{14}-Aldehyds:".

Auf S. 58 ist im Ring der Formel XVII eine Doppelbindung zuviel.

Auf S. 66 bei C_{19}-Aldehyd XX muß es heißen:

„... Schwefelsäure versetzt. Nach 12 Stunden Stehen wurde mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, neutral gewaschen ..."

In der XVI. Mitteil. [A. **570**, 69 (1950)] ist auf S. 70 in der Formel I im Ring eine Doppelbindung zuviel.

Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide. VI. Mitt.

Von *Erich Schmidt* und *Matthias Seefelder*

(Mitbearbeitet von *René Gottfried Jennen*, *Willy Striewsky* † und *Hans von Martius*)

(Aus dem chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München)

(Eingelaufen am 20. Oktober 1950)

Die beständigen aliphatischen Carbodiimide[1]) sind als bemerkenswerte Verbindungen bisher weder wohlfeil noch mühelos zu bereiten; denn 2—3 Mol besonders wirksames Quecksilberoxyd[2]) sind für die Umsetzung mit 1 Mol Thioharnstoff notwendig, und das anfallende Gemisch von Quecksilber-sulfid und -oxyd bedarf der Aufbereitung.

Diese Nachteile fehlen bei der Darstellung von Carbodiimiden aus N.N'-disubstituierten Thioharnstoffen und wäßriger alkalischer Natriumhypochlorit-Lösung[3]). Nach diesem einfachen Verfahren sind

[1]) E. Schmidt, W. Striewsky und F. Hitzler, A. **560**, 223 (1948).
[2]) A. **560**, 225 Anm. 10 (1948).

die beständigen Carbodiimide z. B. Methyl-[tert.-butyl]-[4]), Di-isopropyl-[5]), Di-cyclohexyl-[6]), [tert.-Butyl]-cyclohexyl-[7]) sowie Di-[tert.-butyl]-carbodiimid[8]) in jeweils befriedigender Ausbeute nunmehr leicht zugängliche Verbindungen, welche die ehedem beschriebenen Eigenschaften besitzen.

Je nach Zusammensetzung des Thioharnstoffes werden nach beendeter Einwirkung des Hypochlorits wechselnde Mengen von Schwefel und Sulfat, somit auch ein jeweils verschieden großer Verbrauch von Hypochlorit für 1 Mol Thioharnstoff beobachtet[9]). Wir verwenden zur Darstellung der erwähnten Carbodiimide für 1 Mol Thioharnstoff eine Lösung von 4 Mol Natriumhypochlorit und 4 Mol Natriumhydroxyd in 4 l Wasser. Wir wählen diese Zusammensetzung der Hypochlorit-Lösung unter der Annahme, daß der Schwefel, welcher bei der Umsetzung des Thioharnstoffs mit 1 Mol Hypochlorit entsteht, vollständig zu Schwefelsäure oxydiert und diese neutralisiert wird:

$$(RNH)CS(NHR') + 4\,NaOCl + 2\,NaOH = RN{:}\,C{:}\,NR' + 4\,NaCl + Na_2SO_4 + 2\,H_2O.$$

Alsdann gewährleisten noch 2 Mol Natriumhydroxyd ein hinreichend alkalisches Reaktionsgemisch.

Beschreibung der Versuche

I.

Methyl-[tert.-butyl]-carbodiimid[4])

Unter Verwendung einer weithalsigen Flasche von 3 l Inhalt wird in die mechanisch gerührte, mit Eis gekühlte Natriumhypochlorit-Lösung[10]) von 0° die

[3]) Hypochlorit ist eines der zahlreichen Oxydationsmittel in alkalischer Lösung, welche N.N'-disubstituierte Thioharnstoffe in Carbodiimide überführen.

Monosubstituierte Thioharnstoffe reagieren ebenfalls mit wäßrigem alkalischen Natriumhypochlorit; von diesem wird Thiocarbamid in Schwefelsäure, Kohlendioxyd und Stickstoff gespalten; M. Oechsner de Coninck, C. r. **126**, 907 (1898).

[4]) A. **560**, 224 (1948).

[5]) E. Schmidt und W. Striewsky, B. **74**, 1289 (1941).

[6]) E. Schmidt, F. Hitzler und E. Lahde, B. **71**, 1938 (1938).

[7]) A. **560**, 226 (1948).

[8]) A. **560**, 227 (1948).

[9]) Vgl. Anm. 12, 15, 16, 18, 20, welche den jeweiligen Verbrauch an Natriumhypochlorit nach der Einwirkung auf 0,5 Mol einiger Thioharnstoffe angeben; bemerkenswert ist der vergleichsweise geringste Verbrauch von 1,76 Mol Hypochlorit bei der Umsetzung mit 1 Mol Di-[tert.-butyl]-thioharnstoff.

[10]) Diese enthält 148,9 g (2 Mol) Natriumhypochlorit sowie 80 g (2 Mol) Natriumhydroxyd und wird durch Einleiten von 141,8 g (2 Mol) Chlor in die mechanisch gerührte, mit Eis gekühlte Lösung von 240 g (6 Mol) Natriumhydroxyd in 2 l Wasser bereitet.

Lösung von 0,5 Mol N-Methyl-N'-[tert.-butyl]-thioharnstoff[11]) in 300 ccm Methylenchlorid während 2 Stunden getropft; hierauf wird das Reaktionsgemisch, dessen Temperatur +10° nicht übersteigen darf, noch 3 Stunden gerührt[12]). Alsdann werden die Schichten des Flascheninhaltes in einem Scheidetrichter von 4 l Inhalt getrennt; die wäßrige Schicht wird mit je 50 ccm Methylenchlorid zweimal ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen, mit 100 ccm Wasser gewaschen, werden über frisch geglühtem, gepulvertem Magnesiumsulfat unter häufigem Schütteln aufbewahrt. Nach 24 Stunden wird der Bodenkörper abfiltriert und dreimal mit Methylenchlorid gewaschen. Unter Verwendung einer kurzen Widmer-Spirale wird das Lösungsmittel über 10 g getrocknetem, gelbem Quecksilberoxyd D.A.B. 6 von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Methylenchlorids 125°. Nach dem Abkühlen wird das Carbodiimid über die Widmer-Spirale unter etwa 90 mm, gegen Ende der Destillation unter 10 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert[13])[14]). Ausbeute 48,9 g (87,2% d. Th.).

Di-[isopropyl]-carbodiimid[5])

80,2 g (0,5 Mol) N.N'-Di-[isopropyl]-thioharnstoff[5]) werden während 2 Stunden zu der mechanisch gerührten und gekühlten Hypochlorit-Lösung[10]) von 0° gegeben, in welcher 300 ccm Methylenchlorid suspendiert sind. Das Reaktionsgemisch, dessen Temperatur +10° nicht übersteigen darf, wird noch 4 Stunden[15]) gerührt und, wie zuvor beschrieben, aufbereitet. Das Methylenchlorid wird über 10 g getrocknetem, gelbem Quecksilberoxyd D.A.B. 6 und über eine kurze Widmer-Spirale von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Lösungsmittels 130°. Hierauf wird das Carbodiimid über die Widmer-Spirale unter etwa 70 mm, gegen Ende der Destillation unter 10 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert[13])[14]). Ausbeute 53,4 g (84,6% d. Th.).

II.

Di-[cyclohexyl]-carbodiimid[6])

Unter Verwendung einer enghalsigen Flasche von 2,5—3 l Inhalt werden zu der Hypochlorit-Lösung[10]) von +5° 300 ccm Petroläther (Sdp. 50—70°) und 120,1 g (0,5 Mol) sehr fein gepulverter N.N'-Di-[cyclohexyl]-thioharnstoff gegeben. Die Flasche, mit einem Gummistopfen gut verschlossen, wird auf einer langsam bewegten Schüttelmaschine geschüttelt. Während der ersten 5 Stunden ist das Schütteln bei merklicher Erwärmung des Reaktionsgemisches zu unterbrechen und wird nach jedesmaligem Abkühlen fortgesetzt. Nach 16-stündigem Schütteln[16]) wird der Flascheninhalt, vgl. I, aufbereitet, nachdem die wäßrige

[11]) In einer Flasche von 500 ccm Inhalt werden 21,74 g (0,7 Mol) Methylamin in 20—25-proc. wäßriger Lösung nach Zugabe der Lösung von 57,6 g (0,5 Mol) tert. Butyl-senföl in 300 ccm Methylenchlorid unter häufigem Umschütteln aufbewahrt. Nach 12 Stunden wird die Lösung des Thioharnstoffs in Methylenchlorid getrennt, mit etwa 150 ccm 5-proc. Essigsäure bis zur sauren Reaktion der wäßrigen Schicht gewaschen und hierauf verwendet; vgl. A. **568**, 197 (1950).

[12]) Alsdann sind 104—114 g (1,46 Mol) [70—77% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

[13]) Ohne Vorlauf, als farblose, neutral reagierende Verbindung.

[14]) Heiße Plumbit-Lösung wird von einer Probe des Carbodiimids nicht dunkel gefärbt.

[15]) Alsdann sind 109 g (1,46 Mol) [73—74% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

[16]) Alsdann sind 98,3 g (1,32 Mol) [65—67% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

Schicht mit je 50 ccm Petroläther (Sdp. 50—70°) dreimal ausgeschüttelt wurde. Aus einem Claisen-Kolben wird das Lösungsmittel über 3 g Kaliumpermanganat[17]) von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Petroläthers 140°. Nach dem Abkühlen wird das Carbodiimid unter 0,5 mm Druck in eine gekühlte Vorlage destilliert. Das gelb gefärbte Destillat wird in 250 ccm Petroläther (Sdp. 50—70°) gelöst und mit 50 g Quecksilber 8—10 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Hierauf werden Quecksilbersulfid und Quecksilber abfiltriert und der Petroläther über 3 g Kaliumpermanganat[17]) von dem Carbodiimid bei gew. Druck abdestilliert. Das Carbodiimid wird unter 0,5 mm Druck destilliert[13]) [14]). Ausbeute 92 g (89,2% d. Th.).

Auf ähnliche Weise wird

[tert.-Butyl]-cyclohexyl-carbodiimid[7])

aus 107,2 g (0,5 Mol) N-[tert.-Butyl]-N'-cyclohexyl-thioharnstoff[7]) unter Verwendung von 300 ccm Petroläther (Sdp. 30—50°) dargestellt. Nach 16-stündigem Schütteln[18]), wie zuvor beschrieben, wird der Flascheninhalt, vgl. I, aufbereitet, nachdem die wäßrige Schicht mit je 50 ccm Petroläther (Sdp. 30—50°) zweimal ausgeschüttelt wurde. Aus einem Claisen-Kolben wird das Lösungsmittel über 3 g Kaliumpermanganat[17]) von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert, welches hierauf auf 160° erhitzt wird. Wenn diese Temperatur während einer halben Stunde beobachtet wurde, wird nach dem Abkühlen das Carbodiimid unter 1 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert. Das gelbgefärbte Destillat wird, wie zuvor beschrieben, mit 10 g Quecksilber behandelt und über 3 g Kaliumpermanganat[17]) unter 1 mm Druck destilliert[13]) [14]). Ausbeute 82 g (91% d. Th.).

III.

Di-[tert.-butyl]-carbodiimid[8])

Unter Verwendung einer enghalsigen Flasche von 2 l Inhalt werden zu der Hypochlorit-Lösung[19]) von +5° 300 ccm Petroläther (Sdp. 30—50°) und 94,2 g (0,5 Mol) N.N'-Di-[tert.-butyl]-thioharnstoff[8]) gegeben. Die Flasche, mit einem Gummistopfen gut verschlossen, wird auf einer langsam bewegten Schüttelmaschine geschüttelt; vgl. II. Nach 16-stündigem Schütteln[20]) wird der Flascheninhalt, vgl. I, aufbereitet, nachdem die wäßrige Schicht mit je 50 ccm Petroläther (Sdp. 30—50°) zweimal ausgeschüttelt wurde. Das Lösungsmittel wird über 3 g Kaliumpermanganat[17]) und über eine kurze Widmer-Spirale von dem Carbodiimid bei gew. Druck aus einem Ölbad abdestilliert; dessen Temperatur beträgt nach beendeter Destillation des Petroläthers 140°. Nach dem Abkühlen wird das Carbodiimid über die Widmer-Spirale unter 10 mm Druck in eine mit Eis gekühlte Vorlage destilliert[13]) [14]). Ausbeute 72,2 g (93,6% d. Th.).

[17]) Dieses, in einer Kugelmühle zuvor fein gemahlen und getrocknet, dient zur Trennung von flüchtigen schwefelhaltigen Substanzen.

[18]) Alsdann sind 70—82 g (0,94—1,10 Mol) [47—55% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

[19]) Diese enthält 89,5 g (1,2 Mol) Natriumhypochlorit, sowie 48 g (1,2 Mol) Natriumhydroxyd und wird durch Einleiten von 85,2 g (1,2 Mol) Chlor in die mechanisch gerührte, mit Eis gekühlte Lösung von 144 g (3,6 Mol) Natriumhydroxyd in 1,2 l Wasser bereitet.

[20]) Alsdann sind 65,3 g (0,88 Mol) [73% vom verwendeten] Natriumhypochlorit verbraucht.

(Abgeschlossen am 27. Dezember 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Neuerscheinung

Die Welt der chemischen Körper bei hohen und tiefen Temperaturen und Drucken

von

ERNST JÄNECKE
Prof. Dr. phil., Dr.-Ing. eh., Heidelberg

1950. 122 Seiten mit 82 Diagrammen u. 18 Tabellen im Text
Ganzleinen DM 12,20

Inhaltsübersicht:

Die Phasenregel / Das monovariante Gleichgewicht Fest-Gasförmig (*Clausius-Clapeyronsche* Gleichung) / Das monovariante Gleichgewicht Flüssig-Gasförmig (*Van der Waalssche* Zustandsgleichung) / Das vollständige *P-T-V*-Modell bei normalen Schmelzen / Normaler Fall des Gleichgewichts Fest-Flüssig, Schmelzen, Erstarren / Das Schmelzen kristallwasserhaltiger Salze unter Druck / Zwei feste Phasen bei gewöhnlichem Druck / Zwei Modifikationen, eine nur unter Druck / Rückläufige Schmelzkurven / Organische und anorganische Stoffe mit drei oder mehr Modifikationen ohne Tripelpunkte $S_1 + S_2 + S_3$ / Tripelpunkte Flüssig-Fest$_1$-Fest$_2$ / Wasser und die verschiedenen Eisarten / Der elektrische Widerstand von Metallen unter hydraulischem Druck / Metastabile Zustände bei Einstoffsystemen, Monotropie.

Das Buch behandelt die heterogenen Gleichgewichte von Einstoffsystemen. Der Verfasser hat eine rein abstrakte Darstellung und viel mathematisches Rechnen vermieden und dafür Beispiele bestimmter, experimentell untersuchter Systeme zum Verständnis herangezogen. Besonders hervorgehoben seien die Kapitel über die Gleichgewichte fester Modifikationen bei hohen Drucken, die in deutschen Veröffentlichungen bisher kaum erwähnt wurden. Die diesbezüglichen Arbeiten von *Bridgman*, für die dieser 1946 den Nobelpreis erhielt, sind eingehend berücksichtigt. Das Register, getrennt nach anorganischen und organischen Körpern, nennt 212 Elemente und Verbindungen, darunter 45 organische.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Preisherabsetzung

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abb. und zahlreichen Tabellen · Halbleinen

Statt DM 14.- jetzt nur noch DM 3.-

Bedingt durch die Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse bestehen zwei Ausgaben des Buches nebeneinander, die Auflage 1945 beim Verlag Chemie und die Auflage 1948 beim Universitätsverlag Wagner, Innsbruck. Sie stimmen inhaltlich weitgehend überein.
Um das Nebeneinander der zwei Auflagen zu beenden, wird die Auflage 1945, obwohl sie auch in der Ausstattung durchaus einwandfrei ist, jetzt zu dem oben genannten stark herabgesetzten Preis ausgeliefert. Sobald der Restbestand dieser Auflage aufgebraucht ist, wird nur noch die Auflage 1948 vertrieben werden.

Aus Besprechungen:

„. . . Das Schmelzpunktmikroskop nach Kofler ist zu einem unentbehrlichen Hilfsmittel des Chemikers geworden und sollte in keinem modernen Laboratorium fehlen . . . In den einzelnen Kapiteln des Buches finden wir genaue Angaben mit Beispielen über: Schmelzpunkt-Mikrobestimmung, Charakterisierung einer Substanz mit Hilfe der Lichtbrechung der Schmelze, Untersuchung von Gemischen, thermische Analyse, Polymorphie, Isomorphie u. a. . . . Vervollständigt wird das Buch durch eine Tabelle von etwa 800 Substanzen, die charakterisiert sind durch Schmelzpunkt, eutektische Temperatur mit Benzil und Acetanilid, Brechungsexponenten der Schmelze bei einer bestimmten Temperatur, besondere Kennzeichen." (Chemiker-Zeitung 74, 12 [1950])

„. . . Das Buch ist in jeder Hinsicht sehr gut gelungen. Da es weder besondere experimentelle Fähigkeiten, noch erhebliche theoretische Kenntnisse voraussetzt — es ist vielmehr, namentlich im Kapitel Thermoanalyse, als Lehrbuch zu bezeichnen — stellt es für alle, die sich mit der Kennzeichnung fester organischer Stoffe oder Gemischen solcher zu beschäftigen haben, ein unentbehrliches Hilfsmittel dar." (Österr. Chem. Zeitg. 49, 232 [1948])

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

MONOGRAPHIEN

ZU

„ANGEWANDTE CHEMIE" UND

„CHEMIE-INGENIEUR-TECHNIK"

Nr. 55: **Beiträge zur Oxydation von Cellulose mit Stickstoffdioxyd**
von Dr. Oskar Pfeiffer und Dr. Deodata Krüger †
1949. 85 Seiten mit 33 Abbildungen und 28 Tabellen. Kart. DM 9.–

Nr. 56: **Die Raman-Spektren von Olefinen**
von Prof. Dr. Josef Goubeau gemeinsam mit Erika Köhler, Elisabeth Lell, Maria Nordmann und Elisabeth Tschentscher
1948. 24 Seiten. Kart. DM 4.–

Nr. 57: **Untersuchungen zur Zerstäubungstrocknung**
Theorie und Anwendung der Zerstäubung in Trockenapparaten
von Dr. Curt Edeling
2. Auflage. 1950. 56 Seiten mit 55 Abbildungen. Kart. DM 6.–

Nr 58: **Die Genfer Nomenklatur in Chiffren und Vorschläge für ihre Erweiterung auf Ringverbindungen**
Ein neues Ordnungssystem für organische Verbindungen
von Dr. Wolfgang Gruber
1950. 72 Seiten. Kart DM 4.50

Nr. 59: **Über Gaszentrifugen**
Anreicherung der Xenon-, Krypton- und Selen-Isotope nach dem Zentrifugenverfahren
von Dr.-Ing. K. Beyerle, Prof. Dr. W. Groth, Prof. Dr. P. Harteck und Prof. Dr. H. J. D. Jensen unter Mitarbeit von Dr. G. Beggerow, Dr. V. Faltings, E. Nann und Dr. Kl. A. Suhr
1950. 68 Seiten mit 29 Abbildungen. Kart. DM 9.60

Nr. 60: **Die silicatischen Tonminerale**
von Dr. Karl Jasmund
1951. 142 Seiten mit 40 Abbildungen und 67 Tabellen. Kart. DM 15.80

Nr. 61: **Organische Peroxyde**
von Dr.-Ing. Walter Eggersglüß
1951. 86 Seiten mit 14 Abbildungen und 31 Tabellen. Kart. DM 9.60

Nr. 62: **Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen**
von Dr. Gerhard Schrader
1951. 62 Seiten. Kart. DM 7.50

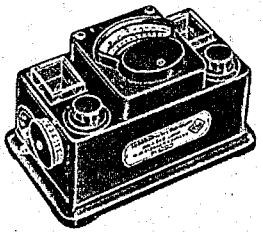
Im Frühjahr 1951 erscheint:

Nr 63: **Teilchengewichtsbestimmung organischer Verbindungen mit Hilfe der Dialysenmethode**
Ein Beitrag zur Frage der Solvatation gelöster organischer Substanzen
von Dr. Hans Spandau
1951. Etwa 88 Seiten mit 13 Abbildungen. Kart. etwa DM 9.60

Die Reihe wird fortgesetzt.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse

RIEDEL-DE HAËN A.-G.
Seelze bei Hannover

VERLAG CHEMIE, GMBH., ABTEILUNG ANTIQUARIAT
WEINHEIM/BERGSTRASSE

In einigen Exemplaren sind einzeln lieferbar:

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.

Jg. 13—65. 67 und 75/76.
Jg. 72 (1939). Nr. 10—12 u. Reg.
Jg. 74 (1941). Nr. 7—12 u. Reg.
Jg. 75 (1942). Nr. 1—12.
Jg. 76 (1943). Nr. 1—12 u. Reg.
Jg. 77 (1944). Nr. 1—4 u. 9—12.

Preise auf Anfrage.

Zu kaufen gesucht:

Justus Liebigs Annalen der Chemie.
Vollständige Reihe und größere Teilserien.

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.

POLITECHNIKA ŚLĄSKA BIBLIOTEKA GŁÓWNA Gliwice

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 571 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1951 · Band 571 · Heft 2 · Seiten 87—166

Inhalt

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. *Trans,trans-*, *cis,trans-* und *cis,cis*-1,4-Diphenyl-butadien 87

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. Das Verhalten von *trans,trans-*, *trans,cis-* und *cis,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester bei der Dien-Synthese 108

Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. *Trans,trans-* und *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien 122

Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. *Trans,trans-* und *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien 137

Kurt Alder und Hannfried Vagt, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. Vergleich der Additionen von *trans,trans*-Muconsäure-dimethylester und von $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien an Maleinsäure-anhydrid 153

Kurt Alder, Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen. Die allgemeine sterische Formel 157

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders geboten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b), Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 12. Februar 1951

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

571. Band

Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen[1])

trans,trans-, *cis,trans*- und *cis,cis*-1,4-Diphenyl-butadien

Von *Kurt Alder* und *Marianne Schumacher*

(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rhein)

Eingelaufen am 21. September 1950

Übersicht

I. Fragestellung bei acyclischen Dienen.
II. Dien-Synthesen von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien
a) mit Acrylsäure,
b) mit Maleinsäure-anhydrid,
c) mit Fumarsäure-dimethylester-(dichlorid),
d) mit Maleinsäure-dimethylester.
III. Die sterischen Formen der 3,6-Diphenyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäuren
a) Zugehörigkeit der Addukte zum gleichen Grundtypus A,
b) Darstellung des Gegentypus B durch Umlagerung,
c) sterische Zuordnungen.
IV. Versuche mit *cis,trans*- und *cis,cis*-1,4-Diphenyl-butadien.
V. Prinzip von der Erhaltung der Dien-Konfiguration.

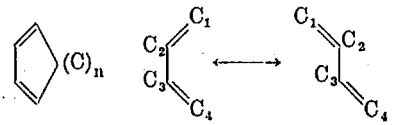
I. Fragestellung bei acyclischen Dienen

Vor etwa 14 Jahren haben K. Alder und G. Stein[2]) das Ergebnis ihrer sterischen Studien über den Verlauf der Dien-Synthese dahin zusammengefaßt, daß die Gesetzmäßigkeiten, die sie an cyclischen Dienen gefunden und begründet haben, zweifellos allgemeine Gültigkeit besitzen; denn es sprachen schon damals eine Reihe von Argumenten dafür, daß die acyclischen Diene in vollständiger Analogie zu den cyclischen Vertretern (a) in ihrer „quasicyclischen" Konstellation b_1 reagieren. Bekanntlich sind als Folge der freien Drehbarkeit um die C_2—C_3-Achse des konjugierten Systems bei acyclischen Dienen zahllose Konstellationen zwischen den beiden ebenen Anordnungen, der „gekrümmten" b_1 und der „gestreckten" b_2 denkbar, und unsere

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXX. Mitt. — XXIX. Mitt. s. A. 570, 230 (1950).

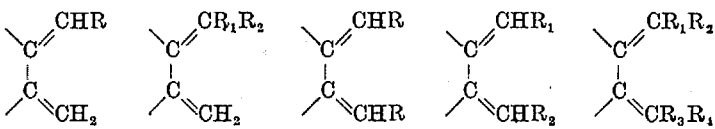
[2]) Angew. Chem. 50, 510 (1937).

Aussage läßt sich dahin präzisieren, daß die Dien-Synthese acyclischer Diene aus der Konstellation b_1 mit maximal genäherten Additionszentren C_1 und C_4 stattfindet. Eine solche Konstellation ist bei den cyclischen Dienen zwangsläufig — je nach der Spannweite ihrer Ringe mehr oder weniger — realisiert.



a b_1 b_2

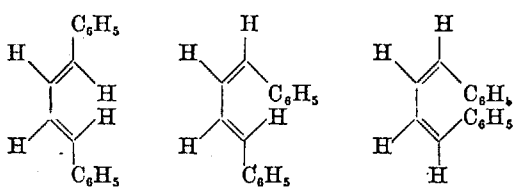
Für eine experimentelle Begründung dieser Analogie standen zwei Wege offen. Der eine zielt darauf ab, in geeigneten Fällen Dien-Addukte von cyclischen Dienen mit solchen acyclischer sterisch direkt zu verknüpfen. Solche Fälle sind selten. Über einen von ihnen berichtet die vierte[3]) der nachfolgenden Abhandlungen. Allgemeiner anwendbar ist ein zweites Verfahren[4]), das auf dem Studium solcher acyclischer Diene beruht, bei denen mindestens eines der beiden Additionszentren bei der Dien-Synthese asymmetrisch wird. Diese Diene sind dadurch charakterisiert, daß sie selbst in verschiedenen *cis, trans*-isomeren Formen auftreten, wie z. B.



Auch das zweite Beweisverfahren haben wir seit längerer Zeit auf eine Reihe von Objekten dieses Typus angewandt. Über einige der dabei erhaltenen Ergebnisse berichten die vorliegende und die nachfolgenden Abhandlungen.

II. *trans-, trans*-1,4-Diphenyl-butadien

Das 1,4-Diphenyl-butadien bildet für unsere Zwecke eine ausgezeichnete Basis, da dieser Kohlenwasserstoff in seinen drei möglichen sterischen Formen

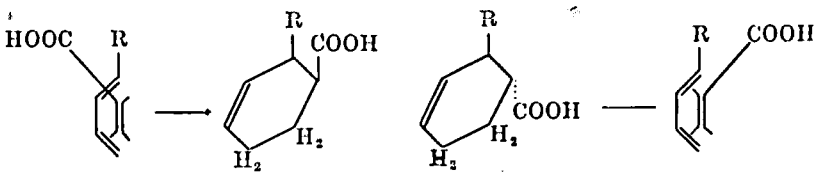


I II III

[3]) K. Alder, H. Vagt, A. **571**, 153 (1951).
[4]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, A. **564**, 81 (1949).

dargestellt worden ist, deren konfigurative Zuordnung mit ausreichender Sicherheit festliegt. Von den drei Isomeren ist die *trans, trans*-Form (I) am leichtesten zugänglich. Sie erwies sich, wie im folgenden zu zeigen sein wird, als für unsere Studien besonders aufschlußreich.

a) *Dien-Synthese mit Acrylsäure.* Unsere Wahl fiel zunächst auf die Kombination von *trans, trans*-1,4-Diphenyl-butadien mit Acrylsäure. Wir haben vor Jahresfrist mitgeteilt, daß die Dien-Synthesen von *trans*-Piperylen (IV, R = CH_3)[5]), *trans*-Butadien-1-carbonsäure (IV, R = COOH)[6]) mit Acrylsäure als Hauptprodukt die *cis*-Formen der Addukte liefern, und zwar mit sinkender Temperatur in steigendem Maße.



IV V VII VI

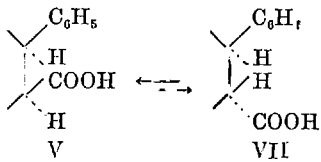
Wir haben daraus gefolgert[7]), daß die acyclischen Diene — wie ihre cyclischen Analoga — aus einem Orientierungskomplex mit „maximaler Häufung der Doppelbindungen" (IV) leichter reagieren (IV → V) als aus einer „Anordnung geringster Dichte" (VI → VII). Da in diesen Fällen die Konfiguration der Addukte oder diejenige ihrer Hydrierungs-produkte bekannt waren, konnten wir diese Schlußfolgerungen den Versuchs-ergebnissen unmittelbar entnehmen.

Beim *trans*-1-Phenyl-butadien (IV, R = C_6H_5)[8]) ist diese Voraussetzung nicht gegeben. Hier mußte die Konfiguration der Addukte durch eine besondere Beweisführung erst begründet werden. Das Ergebnis war indessen das erwartete: Auch hier entsteht als Hauptprodukt die *cis*-Form der 2-Phenyl-Δ^3-tetrahydro-benzoesäure (V, R = C_6H_5).

In diesem Falle haben wir das dominierende Additionsprodukt als *cis*-Form noch auf eine andere Weise festgelegt. Es ließ sich zeigen, daß sie auf dem üblichen Wege als Ester mit Methylat

[5]) K. Alder, W. Vogt, A. **564**, 120 (1949).
[6]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, l. c.
[7]) Unter der stillschweigenden Annahme, daß die Dien-Synthesen aus „quasi-cyclischen" Konstellationen heraus erfolgen.
[8]) K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, A. **565**, 135 (1949).

behandelt, fast quantitativ in die *trans*-Form umgelagert wird, daß mit anderen Worten das Gleichgewicht



ganz auf seiten desjenigen Typus liegt, der bei der Addition in untergeordneter Menge gebildet wird. Wir konnten inzwischen den Nachweis dafür erbringen, daß diese Erfahrung nur den Sonderfall einer allgemeineren Erscheinung vorstellt. *trans*-1-Aryl-butadiene liefern bei der Dien-Synthese mit Acrylsäure vorwiegend die sterischen Formen, die umlagerungsfähig sind. Der Richtungs-sinn dieser Umlagerung muß nach dem oben Gesagten der Übergang von einer *cis*- in eine *trans*-Form sein.

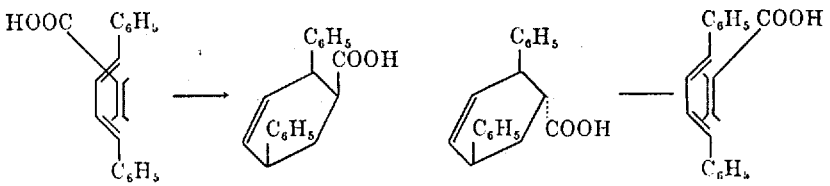
Diese Aussage stützt sich auf eine Reihe von Beobachtungen, die wir inzwischen an mehreren *trans*-1-Aryl-butadienen gemacht haben, so z. B. beim *trans*, *trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien[9]), beim *trans*-1-Phenyl-3-methyl-butadien[10]) u. a. mehr. Die bei der Dien-Synthese von *trans*,*trans*-1,4-Diphenyl-butadien mit Acrylsäure erhaltenen Ergebnisse bestätigen sie aufs neue.

Die Addition der Komponenten (in siedendem Xylol) führt zu zwei stereoisomeren Säuren[11]), die in einem Mengenverhältnis von etwa 9:1 anfallen. Das Hauptprodukt läßt sich auch hier als Methylester mit Na-methylat in das Nebenprodukt umlagern, stellt mithin in bezug auf die ortho-ständigen Gruppen C_6H_5 und COOH eine *cis*-Form vor. Den analogen Übergang konnten wir auch in der Reihe der hydrierten Addukte bewerkstelligen.

Durch diese Beobachtungen ist der sterische Verlauf der Dien-Synthese von *trans*,*trans*-1,4-Diphenyl-butadien mit Acrylsäure festgelegt. Er erfolgt (unter den von uns eingehaltenen Bedingungen) in überwiegendem Ausmaß aus dem Orientierungskomplex VIII und führt vornehmlich zur *cis*-Form IX des Adduktes. Das aus der Anordnung X der beiden Partner entstehende *trans*-Isomere XI ist im Addukt zweifellos vorhanden, tritt aber anteilsmäßig hinter dem *cis*-Isomeren stark zurück.

Da wir beim Studium der Dien-Synthese acyclischer Diene häufig vor die Notwendigkeit gestellt sind, die Konfiguration von Addukten und von ihren sterischen Umwandlungs-produkten im Namen

[9]) K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, A. **570**, 230 (1950).
[10]) K. Alder, K. H. Decker, R. Lienau, A. **570**, 214 (1950).
[11]) Diese Versuche hat H. Vagt (Diss. Köln 1946) ausgeführt.



VIII IX XI X

und in der Formel exakt wiederzugeben, wollen wir aus Gründen der Vereinfachung die sterischen Bezeichnungen von A. Skita[12]) übernehmen. Danach ist das Hauptprodukt (IX) der Dien-Synthese von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien mit Acrylsäure als $2^c,5^c$-Diphenyl-Δ^3-cyclohexen-1^c-carbonsäure anzusprechen, während das Umlagerungs-produkt (XI) die $2^c,5^c$-Diphenyl-Δ^3-cyclohexen-1^t-carbonsäure vorstellt. Die Konfigurationen der Substituenten in beiden Säuren werden durch die Zeichen XII und XIII symbolisiert.

XII XIII

Das dominierende Addukt stellt eine „*all-cis*"-Form dar, bei der alle Substituenten auf der gleichen Ringseite haften. Bei der Umlagerung XII → XIII wird nur die Carboxyl-gruppe erfaßt[13]).

Wir bleiben uns dessen bewußt, daß wir bei der Festlegung der Konfigurationen IX und XI nur Argumente für die Stellung der o-ständigen Substituenten COOH (an C_1 des Ringes) und C_6H_5 (an C_2 des Ringes) zueinander erbracht haben. Daß sich die zweite C_6H_5-Gruppe (an C_5 des Ringes) auf der gleichen Ringseite befindet wie diejenige an C_2, entnehmen wir vorerst nur der Voraussetzung, daß das *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien in seiner „quasicyclischen" Konstellation addiert. Wir werden weiter unten (Abs. IIIb) die Konfiguration der 2. Phenylgruppe (an C_5 des Ringes) begründen und daraus dann umgekehrt auf die Richtigkeit dieser Voraussetzung schließen dürfen.

b) *Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid.* Die Addition von Maleinsäure-anhydrid an das *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien ist bereits vor vielen Jahren von R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg[14]), sowie von O. Diels und K. Alder[15]) beschrieben

[12]) A. **427**, 267 (1922).

[13]) Vgl. dagegen die in Abs. IIIb beschriebene Einwirkung von schmelzendem Alkali, die auch die Phenyl-gruppen umlagert.

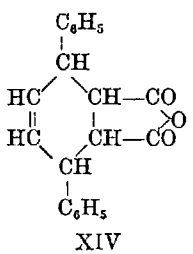
[14]) B. **63**, 2662 (1930).

[15]) B. **62**, 2081 (1929).

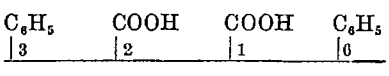
worden. Die Konstitution für das Addukt (XIV) als Anhydrid einer 3,6-Diphenyl-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure wurde bereits damals in befriedigender Weise festgelegt.

Als ersten Schritt zu einer sterischen Erfassung dieses Vorgangs untersuchten wir seine Selektivität. Dabei fanden wir, daß unter den von uns eingehaltenen Bedingungen — Kochen der Komponenten in Xylol — die Addition zu ~95 Proc. in einer Richtung verläuft, daß aber in einer Menge von ~2—3 Proc. der Gesamtausbeute zwei andere Stereoisomere sicher unter den Reaktionsprodukten vorhanden sind.

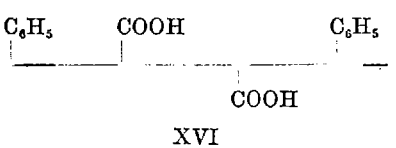
Wir nehmen das Ergebnis der weiter unten (Abs. IIIc) gegebenen Konfigurations-bestimmung vorweg und erteilen dem fast ausschließlich entstandenen Hauptprodukt — im folgenden Ur-addukt genannt — die „*all-cis*"-Konfiguration (XIV, Aα). Es stellt das Anhydrid der 3^c,6^c-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^c-dicarbonsäure dar; ihr Hydrierungs-produkt ist das Anhydrid der 3^c,6^c-Diphenyl-cyclohexan-1^c,2^c-dicarbonsäure (XV).



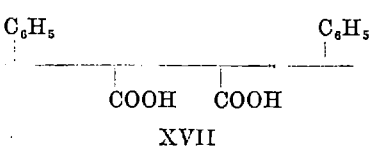
XIV



XV



XVI

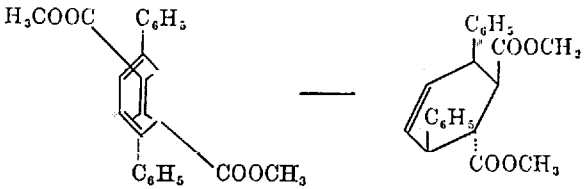


XVII

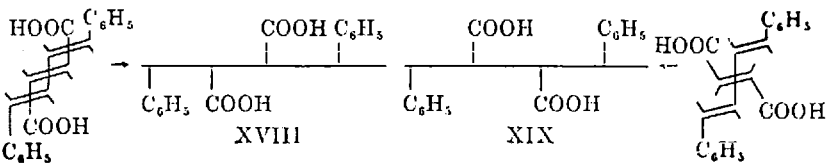
Die sterische Natur der beiden — in minimaler Quantität isolierten Nebenprodukte — ergibt sich gleichfalls aus den Darlegungen der folgenden Absätze. Es sind 1. die *trans*-Form (XVI) und 2. die „*Neo-cis*"-Form (XVII) der 3,6-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-1,2-dicarbonsäure (entspr. XIV)[16]).

[16]) Die außerordentlich geringe Menge, in der die beiden Nebenformen hier auftreten, legt die Annahme nahe, daß sie gar nicht durch direkte Addition, sondern sekundär durch Umlagerung aus dem Hauptprodukt entstanden sind. Diese Möglichkeit bedarf noch einer näheren Prüfung mit größeren Materialansätzen. Es erscheint denkbar, daß gewisse Anomalien in den Schmelzpunkten des Hauptproduktes, die Kuhn und Wagner-Jauregg (l. c.) beobachteten und auf Wanderungen von Doppelbindungen zurückführen, auf dem geringfügig wechselnden Gehalt des Adduktes (XIV) an stereoisomeren Nebenformen beruhen.

c) *Dien-Synthese mit Fumarsäure-dimethylester (-dichlorid).* Die Anlagerung von Fumarsäure-dichlorid an *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien ist bereits von R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg[17]) beschrieben worden. Als Ergänzung hierzu haben wir den Fumarsäure-dimethylester an den Kohlenwasserstoff addiert und dabei in glatter Reaktion ein einheitliches Produkt erhalten. Wie zu erwarten, entsteht auf beiden Wegen der gleiche sterische Typus, die $3^c,6^c$-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^t$-dicarbonsäure.



Die Entstehung von nur einem Addukt aus *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien und Fumarsäure-derivaten ist ein erster direkter Hinweis, daß der Kohlenwasserstoff in seiner „quasicyclischen" Konstellation reagiert. Aus einer „gestreckten" Anordnung wären zwei Additionen möglich, die zu zwei neuen *trans*-Formen (XVIII) und (XIX) führen müßten.



d) *Dien-Synthese mit Maleinsäure-dimethylester.* Die Dien-Synthese des im Vergleich zum Maleinsäure-anhydrid wesentlich schwerer reagierenden Maleinsäure-dimethylesters mit dem *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien erfordert Bedingungen, unter denen offenkundig sowohl das Philodien als auch ein gebildetes Primäraddukt sterische Umlagerungen erleidet. Dieser Fall ist für eine Untersuchung der Additionsvorgänge wenig geeignet. Er bietet das Bild einer Anomalie, indem er an Stelle der „*all-cis*"-Form etwas von der weiter zu beschreibenden „*Neo-cis*"-Form (XVII) neben der *trans*-Form (XVI) als Hauptprodukt liefert. Wir begnügen uns vorerst damit, den Vorgang im Versuchsteil zu beschreiben.

III. Die sterischen Formen der 3,6-Diphenyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäuren und ihre Beziehungen zueinander

a) *Zugehörigkeit der Addukte zum gleichen Grundtypus A*

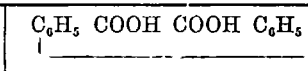
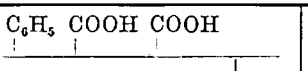
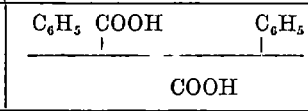
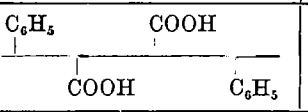
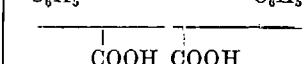
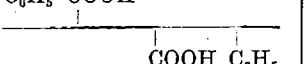
Die im Vorangehenden beschriebenen Additionen des *trans, trans*-1,4-Diphenyl-butadiens an Malein- und Fumarsäure-derivate führen strukturell zur 3,6-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-1,2-dicarbonsäure (XIV). Die durch katalytische Hydrierung daraus hervorgehenden

[17]) l. c.

gesättigten Typen leiten sich von der 3,6-Diphenyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäure (XV) ab. Beide Strukturtypen können sterisch in je sechs diastereomeren Formen auftreten, die für die folgenden Überlegungen zweckmäßig in zwei Gruppen, A und B, unterteilt werden.

Tabelle

Die sterischen Formen der 3,6-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen- und der 3,6-Diphenyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäure

	A	B	
α			α
β			β
γ			γ

Beim Typus A liegen beide Phenyl-gruppen auf der gleichen, bei B hingegen auf verschiedenen Seiten des Ringes. In bezug auf die Lage der beiden Carboxyl-gruppen zueinander sind in A zwei *cis*- (Aα und Aγ) und eine *trans*-Form (Aβ), in B umgekehrt eine *cis*- (Bα) und zwei *trans*-Formen (Bβ und Bγ) zusammengefaßt.

Durch Dien-Synthese des *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadiens mit Malein- und Fumarsäure sind drei sterische Typen bekannt geworden, von denen zunächst gezeigt werden kann, daß sie alle einem der beiden Grundtypen A oder B angehören müssen.

Dieser Nachweis ließ sich durch das Studium ihrer sterischen Umlagerung erbringen. So geht das als Hauptprodukt aus Maleinsäure-anhydrid entstehende „Ur-addukt" unter den mildesten Bedingungen — so z. B. bei der Behandlung seines Dimethylesters in ätherischer Lösung mit Piperidin in der Kälte — in den gleichen Typus über, der bei der Dien-Synthese mit Fumarsäure-dimethylester ausschließlich gebildet wird. Der analoge Übergang ließ sich bei der hydrierten Form in üblicher Weise durch Umlagerung des veresterten Maleinsäure-anhydrid-Adduktes mit Na-methylat ohne Schwierigkeiten bewerkstelligen.

Ein dritter sterischer Typus entsteht — wie oben Abs. IIb dargelegt wurde — in freilich nur sehr untergeordneter Menge bei der Dien-Synthese von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien mit Maleinsäure-anhydrid in siedendem Xylol. Er ließ sich in ebenfalls sehr durchsichtiger Weise mit den beiden anderen verknüpfen. Seine

katalytische Hydrierung ergibt ein gesättigtes Anhydrid, das bezeichnenderweise auch durch die folgenden Operationen glatt zu gewinnen war. Das Addukt aus Fumarsäure-dimethylester und *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien wird katalytisch hydriert und anschließend verseift, wobei es seine Konfiguration erwiesenermaßen nicht verändert. Wird die erhaltene freie Säure vorsichtig mit Acetylchlorid anhydrisiert, so entsteht ein wohldefiniertes Anhydrid. Bei der Hydratisierung liefert es die Säure unverändert wieder zurück. Die Anhydrid-bildung mit Acetylchlorid ist mithin ohne Umlagerung einer Carboxylgruppe vor sich gegangen.

Nimmt man hingegen die Wasserabspaltung nicht mit Acetylchlorid, sondern in siedendem Essigsäure-anhydrid vor, so entsteht ein neues Anhydrid. Es erweist sich als identisch mit dem oben Abs. IIb beschriebenen hydrierten „Nebenprodukt der Maleinsäureanhydrid-Addition".

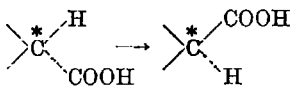
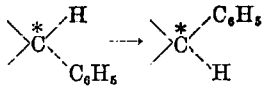
Dieses Verhalten ist unschwer zu deuten. Das Addukt aus Fumarsäure-dimethylester stellt in bezug auf die beiden Carboxyl-gruppen eine *trans*-Form dar. Ihr instabiles *trans*-Anhydrid geht beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid unter Umlagerung in ein stabiles Anhydrid über, das in seiner Konfiguration nicht dem „Hauptprodukt der Maleinsäure-anhydrid-Addition" entspricht. Das neue Anhydrid ist zweifellos eine *cis*-Form, die wir zur Unterscheidung von der Ur-*cis*-Form als „Neo-*cis*"-Form kennzeichnen wollen. Bei der Umlagerung seines Dimethylesters mit Methylat geht es rückläufig in die *trans*-Form über, aus der es entstanden ist. In der Wärme — etwa bei längerem Schmelzen — erleidet es keine weitere Veränderung mehr.

Die in diesem Absatz beschriebenen Isomerisationen sind mit Mitteln erzielt, wie sie für die Umlagerung von Carboxyl-gruppen gebräuchlich sind. Die räumliche Lage der beiden Phenyl-gruppen, die durch den Additionsprozeß festgelegt ist, wird bei den beschriebenen Metamorphosen nicht in Mitleidenschaft gezogen. Die Art und die Vollständigkeit der Verknüpfungen berechtigen zu dem Schluß, daß alle bislang durch Dien-Synthese von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien erhaltenen Addukte jeweils nur einer der beiden oben gekennzeichneten sterischen Kategorien A oder B angehören.

Die Entscheidung für A ist implicite schon in dem Gesagten enthalten. Von den drei Addukten gehören in bezug auf die Stellung ihrer Carboxyl-gruppen zueinander, zwei zur *cis*-Reihe — nämlich das Haupt- und das Nebenprodukt der Anlagerung an Maleinsäureanhydrid — während das dritte wegen seines genetischen Zusammenhanges mit der Fumarsäure eine *trans*-Form vorstellt. Da alle drei zum gleichen Grundtypus gehören, kann dies nur der Typus A sein, da bei B zwei *trans*-Formen und eine *cis*-Form zu erwarten sind.

Zu dem gleichen Schluß führt die Erfahrung, daß die Dien-Synthese mit Fumarsäure-dimethylester und mit Fumarsäure-dichlorid nur einen *trans*-Typus ergibt.

b) *Darstellung des Gegentypus B durch Umlagerung*

Als sicherstes Kriterium für die Zugehörigkeit der Addukte an *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien zum Grundtypus A schien uns der Versuch, Typen der B-Reihe aus denen der Gruppe A durch geeignete Umlagerungs-operationen hervorgehen zu lassen. Es liegt auf der Hand, daß dieses Ziel nur durch Maßnahmen erreicht werden konnte, die in ihrer Wirkung den bisher verwendeten überlegen waren. Der angestrebte Effekt lief neben der sterischen Isomerisation von Carboxyl-gruppen  auf eine räumliche Umlagerung von Phenylgruppen hinaus:  . Ein solches umlagerndes Agens von maximaler Wirksamkeit stellt geschmolzenes Alkali vor.

Die Anregung zu diesen Versuchen verdanken wir dem Vorgange von R. Stoermer[18]), dessen Truxin-säuren als Diphenyl-cyclobutan-1,2-dicarbonsäuren in naher Beziehung zu unseren 3,6-Diphenyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäuren stehen.

Stoermer erhielt bei der Isomerisation seiner „β-Truxin-säure" in geschmolzenem Alkali eine „δ-Truxin-säure", die als stabiles Endprodukt eine „*all-trans*"-Form, d. h. ein System mit durchgehender *trans*-Lage aller HOOC- und H_5C_6-Gruppen vorstellt.

Die Übertragung dieser Stoermerschen Methode auf unser (hydriertes) „*all-cis*"-Maleinsäure-anhydrid-Addukt (XV, Aα) hatte den erwarteten Erfolg. Wir erhielten dabei in verhältnismäßig glatter Reaktion einen neuen Typus, der bei den Additionen noch nicht beobachtet worden ist. Sein Verhalten läßt keinen Zweifel daran, daß er eine *trans*-Form vorstellt. Diesen Schluß ziehen wir aus dem Verlauf der Anhydrisierung, die den analogen Verlauf nimmt wie die Wasser-abspaltung aus der *trans*-Säure XV, Aβ. Mit Acetylchlorid durchgeführt, geht sie ohne Konfigurationswechsel, in siedendem Essigsäure-anhydrid bewerkstelligt, dagegen unter Bildung einer neuen *cis*-Form vor sich, der einzigen, die in der B-Reihe zu erwarten ist. Sie gibt bei der *trans*-Umlagerung das *trans*-Isomere zurück, aus dem sie entstanden ist. Daß dies die *all-trans*-Form (B β) ist, darf nach ihrer Entstehungsweise durch Alkali-schmelze

[18]) R. Stoermer, F. Scholtz, B. 54, 89 (1921) vgl. auch C. Liebermann, B. 22, 2250 (1889).

kaum bezweifelt werden. Die zweite noch mögliche *trans*-Form der B-Reihe (B γ) haben wir bislang noch nicht aufgefunden[19]).

c) *Sterische Zuordnung innerhalb des Grundtypus A*

Die letzte noch zu beantwortende Frage ist die nach der Zuordnung der drei Addukte innerhalb des Grundtypus A zu den drei Formen α, β und γ.

Da erwiesenermaßen eine und nur eine von ihnen, nämlich die durch Dien-Synthese mit Fumarsäure-derivaten erhaltene, *trans*-ständige Carboxyl-gruppe besitzt, so muß ihr die Konfiguration Aβ zugesprochen werden.

Für den aus Maleinsäure-anhydrid in über 90 Proc. erhaltenen Ur-typus bleibt die Zuordnung zu Aα oder Aγ noch zu treffen. Mit dieser Entscheidung ist zugleich die Konfiguration des „*Neo-cis*"-Adduktes gegeben.

Einen ersten Hinweis auf die Konfigurationen der beiden *cis*-Formen gibt die einseitige Umlagerungs-richtung: *Ur-cis*-Addukt → *trans*-Addukt → *Neo-cis*-Form. Rein stereometrisch gesehen, werden diese Übergänge kaum anders zu deuten sein als durch ein successives Abwandern der Carboxyl-gruppen auf die „andere" Ringseite. Das würde bedeuten, daß das *Ur-cis*-Addukt die „*all-cis*"-Konfiguration Aα und die *Neo-cis*-Form die Konfiguration Aγ vorstellt. Es sei vermerkt, daß die hier beschriebene Neigung eines Maleinsäure-anhydrid-Adduktes über eine *trans*-Form durch eine erzwungene zweite Umlagerung in eine neue *cis*-Form überzugehen, nach unseren bisherigen Erfahrungen[20]) charakteristisch ist für alle Dien-addukte, bei denen formal solche Isomerien auftreten können. Diesem Phänomen wird freilich für Konfigurationsfragen erst dann Bedeutung zukommen, wenn möglichst viele Analogiefälle der gleichen Art exakt und unabhängig von dieser Modell-vorstellung geklärt sein werden.

In unserem Fall ist eine solche Beweisführung gegeben durch die in Abs. IIa beschriebene Dien-Synthese des *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadiens mit Acrylsäure. Sie ergab als Hauptprodukt eine Verbindung, bei der nachweislich die ortho-ständigen Gruppen HOOC und H_5C_6 räumlich in *cis*-Stellung zueinander rücken. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß die gleichen dirigierenden Kräfte, die das Bild der Dien-Synthese von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien und Acrylsäure bestimmen, im Falle des Maleinsäure-

[19]) Wir nehmen an, daß auch diese sterische Form durch geeignet geleitete Umlagerung der *cis*-Form-Bα zu erhalten sein wird; zum mindesten neben der begünstigten „*all-trans*"-Form.

[20]) Vgl. die zweite und dritte der nachfolgenden Abhandlungen.

anhydrides in erhöhtem Maße wirksam sind, d. h. die Gruppe muß je eine der beiden Phenyl-gruppen in ortho-*cis*-Stellung zu je einer ihrer Carboxyl-gruppen dirigieren, woraus sich die „*all-cis*"-Konfiguration Aα für das Ur-addukt und damit die Konfiguration Aγ für die *Neo-cis*-Form ergibt.

IV. Versuche mit *cis,cis*- und *cis,trans*-1,4-Diphenyl-butadien

Die wichtigste Anregung, die sich zu neuen Fragestellungen aus dem soeben Mitgeteilten ergibt, sind Versuche, die beiden Stereoisomeren des *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadiens (I), die *cis,trans*-(II) und die *cis,cis*-Form (III) zu Dien-Synthesen, insbesondere solchen mit Maleinsäure-anhydrid, zu verwenden. Wir haben eine große Reihe von Versuchen über weite Temperatur-bereiche ausgeführt, ohne daß es uns vorerst gelungen ist, eine für diese Typen charakteristische Addition nachzuweisen. Entweder zeigen sie gar keine Neigung zur Dien-Synthese oder ihr Umsatz erfolgt erst bei so hohen Temperaturen, daß eine vorherige Umlagerung des Dienkohlen-wasserstoffes in die *trans,trans*-Form (I) der Addition vorangeht.

Wir sind uns dessen bewußt, daß über diese Bemühungen das letzte Wort noch nicht gesprochen ist. Sollten sich diese Vorgänge einmal realisieren lassen, so müßten sie, wie leicht ersichtlich ist, zum Teil zu sterischen Typen führen, die wir bereits durch sekundäre Umwandlungen der Addukte aus *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien erhalten haben. Die Frage nach ihrer Durchführbarkeit überhaupt muß vorher offenbleiben.

Als sicher kann bereits gelten, daß das *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien (I) seine beiden Isomeren (II und III) an Reaktionsvermögen weit übertrifft. Schon eine Phenyl-gruppe in *cis*-Stellung des konjugierten Systems hebt anscheinend dessen Fähigkeit zur Dien-Synthese auf[21]). Diese Erfahrung fügt sich zwanglos in die oben entwickelten Vorstellungen ein, wenn man berücksichtigt, daß eine *cis*-ständige Phenylgruppe die Einstellung der „quasicyclischen" Konstellation oder die hinreichende Annäherung an sie, die nach unserer Auffassung die conditio sine qua non für den Eintritt der Dien-Synthese vorstellt, erschwert oder verhindert.

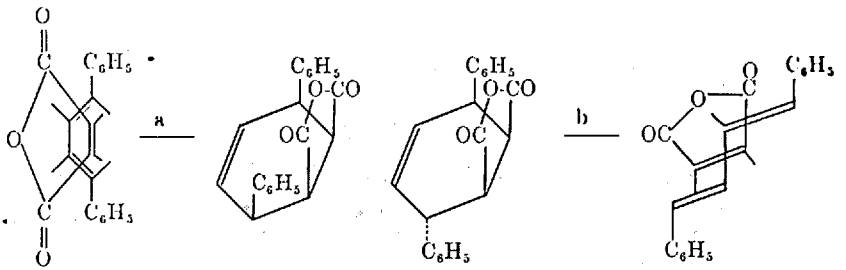
Wir werden in den folgenden Untersuchungen Versuche beschreiben, die diese Vorstellung eindrucksvoll vervollständigen.

---

[21]) Diese Aussage gilt, wie aus den folgenden Arbeiten hervorgeht, nicht für die Gruppen —$COOCH_3$, —CH_3, —C_2H_5 und i-C_3H_7. In *cis*-Stellung des Diens erschweren sie zwar dessen Additionsvermögen, ohne es indessen aufzuheben.

V. Prinzip von der Erhaltung der Dien-Konfiguration

Die Erkenntnis, daß bei der Dien-Synthese von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien (I) mit Maleinsäure-anhydrid so gut wie ausschließlich die „*all-cis*"-Form (XIV, A α) gebildet wird, läßt auf eine Orientierung (XXI) der Partner vor der Addition schließen.



XXI XIV Aα XIV, Bα XXII

Dieses Schema ist der Ausdruck für drei Gesetzmäßigkeiten, von denen zwei, das „*cis*-Prinzip" und das „allgemeine Orientierungsschema" bereits in den Untersuchungen von K. Alder und G. Stein[22]) gefunden und experimentell bewiesen worden sind. Auch die dritte von ihnen ist bereits damals erkannt und formuliert worden. Indessen konnte ihre Gültigkeit nur auf Analogie-betrachtungen gegründet werden. Sie sagt aus, daß acyclische Diene stets in ihrer „quasicyclischen" und nicht in einer „gestreckten" Konstellation zur Addition an das Philodien gelangen. Wie ein Vergleich der beiden Vorgänge a und b erkennen läßt, führen sie beide zu verschieden konfigurierten Addukten.

Streng genommen ist diese Aussage noch an die Voraussetzung gebunden, daß beide Vorgänge reine, d. h. sowohl am Philodien als auch am Dien vor sich gehende *cis*-Additionen vorstellen. Für das Philodien ist diese Voraussetzung durch eine breite, in dem „*cis*-Prinzip" zusammengefaßte Erfahrung gesichert. Für die Dien-Komponente war dieses Charakteristikum der Dien-Synthese entweder (wie etwa beim Cyclopentadien) selbstverständlich oder (wie beim Butadien) nicht erkennbar. Erst die Diene, deren Additions-zentren bei der Dien-Synthese zu Asymmetrie-zentren werden, lassen diese Eigenart der Reaktion sichtbar hervortreten. Sie allein vermag das Beobachtungs-material ungezwungen zu erklären. Träfe sie nicht zu, so müßte die Entstehung von „*all-cis*"-Formen bei der Dien-Synthese von *trans,trans*-Dienen durch eine „*trans*"-Anlagerung an C_1 und C_4 der „gestreckten" Konstellation des Diens erfolgen; d. h. sie wäre das Ergebnis einer zweifachen Anomalie. Das Gezwungene eines solchen Vorgehens liegt auf der Hand. Dien und Philodien würden einander nach verschiedenen Mechanismen addieren, jenes nach einem *trans*-, dieses hingegen nach einem *cis*-Schema.

Überdies führen alle Argumente, die für eine Addition des Diens aus „quasicyclischer" Konstellation sprechen — etwa die starke Abhängigkeit der Reaktions-geschwindigkeit des Diens von *cis*-α-ständigen Substituenten — zugleich auch dafür, daß sich diese Anlagerungen am Dien nach dem *cis*-Schema vollziehen.

[22]) Angew. Chem. 50, 510 (1937).

Nicht zuletzt aber scheint uns neben diesen Einzelerfahrungen ein allgemeiner Grund für die Richtigkeit unserer Interpretation zu sprechen. Je weiter wir in den Mechanismus dieser Vorgänge eindringen, um so stärker mehren sich die Anzeichen dafür, daß sie auf ein gemeinsames Charakteristikum zurückzuführen sind. Der Funktionswechsel der an dem Additionsakt beteiligten[23]) π-Elektronen beider Partner, ihre Entkoppelung und ihre Neukombination geht am leichtesten aus einem intermediär auftretenden Zustand höchster Dichte heraus vor sich. Im Falle acyclischer Diene ist diese Forderung erfüllt, wenn sie in ihrer „quasicyclischen" Konstellation addieren und wenn sowohl das Dien als auch das Philodien ihre π-Elektronen einseitig (in bezug auf die durch die Atomschwerpunkte bestimmten Ebenen) und auf-einander-zu gerichtet entkoppeln; m. a. W. wenn die wechselseitige Addition beider Partner nach dem *cis*-Schema vor sich geht.

Wir werden, wenn im folgenden von Addition aus quasicyclischer Anordnung die Rede ist, stets zugleich auch die *cis*-Addition des Diens stillschweigend als gegeben ansehen.

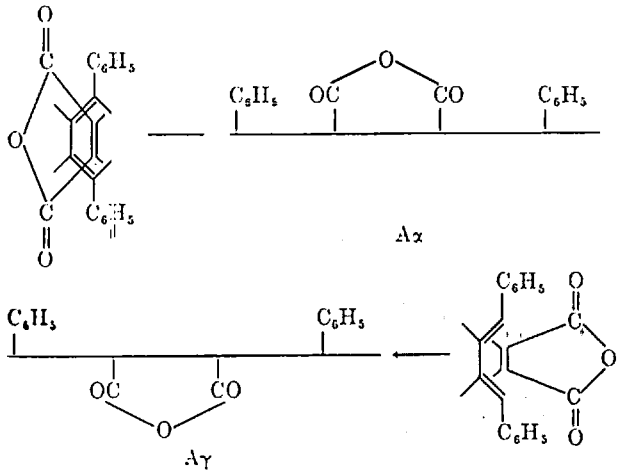
Nach diesen Ausführungen könnte man die dritte sterische Gesetzmäßigkeit auch als „erweitertes *cis*-Prinzip" kennzeichnen. Wir ziehen es indessen vor, sie in eine auf die praktischen Zwecke der Konfigurations-ermittlung abgestimmte Fassung zu bringen.

Beim Additionsverlauf nach Schema a entsteht aus dem *trans, trans*-1,4-Diphenyl-butadien ein Addukt, dessen Phenyl-gruppen auf der gleichen Seite der Ebene des gebildeten Ringes haften, während sie im zweiten b nach verschiedenen Seiten hindirigiert werden. Modellbetrachtungen lassen erkennen, daß diese Relation allgemein gilt: *cis, cis*- und *trans, trans*-ständige Substituenten des Diens liegen im Addukt jeweils auf der gleichen, *cis, trans*-ständige dagegen auf verschiedenen Seiten des gebildeten Cyclus, vorausgesetzt, daß das Dien als „Quasicyclus" nach dem *cis*-Schema addiert. Für Additionen an der „gestreckten Form" gilt das umgekehrte. Im ersten Fall kann man von einer Erhaltung der Konfiguration des Diens im Addukt sprechen, im zweiten Falle nicht.

„*cis*-Prinzip" und „Prinzip von der Erhaltung der Dien-konfiguration" genügen indessen noch nicht, um den Additionsverlauf sterisch restlos zu fixieren, da neben der Konfiguration Aα auch Aγ beide Forderungen erfüllt. Die Entscheidung der Alternative Aα

[23]) „*cis*-Prinzip" und „Prinzip von der Erhaltung der Dien-konfiguration" sind der unmittelbare Ausdruck für das Verhalten dieser Kategorie von π-Elektronen, während das „allgemeine Orientierungs-schema" auch die am Anlagerungsprozeß nicht beteiligten π-Elektronen der aktivierenden Gruppen (CO im Maleinsäureanhydrid, in der Acrylsäure usw., sowie nichtanteilige Elektronenpaare im Vinyl-acetat, Allyl-alkohol u. s. f.) in die gleiche Vorstellung mit einbezieht.

oder Aγ wird erst, wovon man sich leicht überzeugt, durch das „allgemeine Orientierungs-schema" zugunsten von Aα ermöglicht.



Abschließend läßt sich sagen: Nur der Weg zu Aα erfüllt alle drei geltenden Regeln. Fällt von ihnen jeweils nur eine aus, dann sind für jeden Fall verschiedene Konfigurationen zu erwarten, ohne das „*cis*-Prinzip" Aβ, ohne das „allgemeine Orientierungs-schema" Aγ und schließlich ohne das „Prinzip von der Erhaltung der Dienkonfiguration" Bα.

Da uns alle vier Typen (Aα, Aβ, Aγ, Bα) genau bekannt sind, dürfen unsere Ableitungen schon allein durch die in dieser Untersuchung mitgeteilten Tatsachen ein hohes Maß von Sicherheit beanspruchen. Darüber aber erfahren sie in den folgenden Untersuchungen umfassende Bestätigungen. Dabei gewinnen sie gleichzeitig an Anschaulichkeit.

Beschreibung der Versuche

trans,trans-1,4-Diphenyl-butadien und Acrylsäure

5 g Kohlenwasserstoff, 2 g Acrylsäure und eine Spatelspitze Hydrochinon werden in 10—15 ccm Xylol 12—14 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdampfen des Xylols i. V. bleiben etwa 5 g rohes, kristallines Addukt von noch unscharfem Schmp. zurück.

Beim Umkristallisieren aus Essigester und Ligroin, erhält man etwa 3,0 g reine 2^c,5^c-Diphenyl-Δ^3-cyclohexen-1^c-carbonsäure (IX) vom Schmp. 178°.

$C_{19}H_{18}O_2$ (278) Ber. C 82,0 H 6,5
Gef. » 81,9 » 6,5

Aus den Mutterlaugen läßt sich durch sorgfältige Fraktionierung[24]) noch ein geringer Anteil an *cis*-Form (IX) gewinnen. Der starke Abfall im Schmp. zeigt

[24]) Die *cis*- und *trans*-Form der 2,5-Diphenyl-Δ^3-cyclohexen-1-carbonsäure bilden Mischkristalle. Ihre Trennung ist dadurch sehr erschwert.

das Vorhandensein einer zweiten Verbindung an. Durch mehrmaliges Umlösen aus Essigester unter Zusatz von etwas Ligroin, erhält man auch die 2^c,5^c-Diphenyl-Δ^3-cyclohexen-1^t-carbonsäure (XI) vom Schmp. 126° nahezu rein.

Das Ausbeute-verhältnis an *cis* zu *trans*-Form beträgt bei dieser Arbeitsweise etwa 9:1.

Die Ur-mutterlauge wird durch kurzes Erwärmen mit conc. Soda-lösung von nicht umgesetztem Kohlenwasserstoff befreit. Man erhält so etwa 0,7 g des eingesetzten 1,4-Diphenyl-butadiens zurück. Die beim Ansäuern der Soda-lösung noch anfallende Adduktsäure lohnt keine Weiterverarbeitung.

Mit Diazomethan verestert, erhält man den Methylester der Säure IX vom Schmp. 62° (aus Methanol).

$C_{20}H_{20}O_2$ (292)	Ber.	C 82,2	H 6,8
	Gef.	» 82,2, 82,3	» 7,0, 7,0

Umlagerung. Kocht man den Methylester 5 Stunden mit einer 10-proc. Na-methylat-lösung, so erhält man bei der üblichen Aufarbeitung die *trans*-Form der 2,5-Diphenyl-Δ^3-cyclohexen-carbonsäure (XI) vom Schmp. 127—128°. Sie zeigt im Gemisch mit dem bei der Addition entstandenen Nebenprodukt vom gleichen Schmp. keine Depression.

$C_{19}H_{18}O_2$ (278)	Ber.	C 82,0	H 6,5
	Gef.	» 82,0, 81,9	» 6,5, 6,5

Katalytische Hydrierung zur 2^c,5^c-Diphenyl-cyclohexan-1^c-carbonsäure. Die Carbonsäure IX wird in Soda-lösung aufgenommen und mit Pd-kolloid als Katalysator hydriert. Die Wasserstoff-aufnahme ist die für eine Doppelbindung berechnete.

Die hydrierte Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester und Ligroin bei 146°.

$C_{19}H_{20}O_2$ (280)	Ber.	C 81,4	H 7,1
	Gef.	» 81,0	» 7,1

Die Veresterung mit Diazomethan führt zum Methylester vom Schmp. 83—84° (aus Essigester-Ligroin).

Umlagerung. Man erwärmt den Methylester vom Schmp. 83—84° mit einer 10-proc. Na-methylatlösung 4 Stunden auf dem Wasserbad. Nach der üblichen Aufarbeitung scheidet sich beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit HCl die 2^c,5^c-Diphenyl-cyclohexan-1^t-carbonsäure sofort kristallinisch aus. Aus Acetonitril umkristallisiert, zeigt sie den Schmp. von 167—168°. Sie gibt mit der *cis*-Säure gemischt, eine starke Depression.

$C_{19}H_{20}O_2$ (280)	Ber.	C 81,4	H 7,1
	Gef.	» 81,5	» 7,1

Die Hydrierung von XI führt zu der gleichen hydrierten *trans*-Säure vom Schmp. 167°.

Den zugehörigen Methylester erhält man beim Verestern der *trans*-Säure vom Schmp. 167—168° mit Diazomethan. Schmp. 75—76° (aus Methanol).

$C_{20}H_{22}O_2$ (294)	Ber.	C 81,6	H 7,5
	Gef.	» 81,4, 81,4	» 7,5, 7,5

Dehydrierung und Decarboxylierung. Dehydriert man die Säure IX durch 4-stündiges Kochen mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid unter Rückfluß, so erhält man unter gleichzeitiger Decarboxylierung Terphenyl. Schmp. 208°.

Die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat zeigt keine Depression.

$C_{18}H_{14}$ (230)	Ber.	C 93,9	H 6,1
	Gef.	» 94,0, 94,1	» 6,2, 6,2

A. *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) und Maleinsäure-anhydrid

10,3 g *trans,trans*-Diphenyl-butadien-(1,3), 4,6 g Maleinsäure-anhydrid und 50 ccm über Natrium getrocknetes Xylol werden 7 Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt[25]). Bereits nach 4 Stunden beginnt am oberen Kolbenteil die Abscheidung des kristallinen Adduktes, das sich nach dem Erkalten des Ansatzes quantitativ abscheidet. Die Ausbeute an dem direkt rein anfallenden Anhydrid der $3^c,6^c$-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^c$-dicarbonsäure (XIV, Aα) beträgt rund 12 g. Schmp. 206°[26]).

$C_{20}H_{16}O_3$ (304) Ber. C 78,9 H 5,2
Gef. » 78,8, 78,7 » 5,3, 5,2

Das oben beschriebene Anhydrid stellt weitaus das Hauptprodukt der Umsetzung dar[27]). Daneben befinden sich in der Xylolmutterlauge in Mengen von 0,2—0,3 g noch zwei weitere sterische Formen, deren Isolierung auf dem folgenden Wege gelingt: Die stark eingeengte Lösung scheidet bei längerem Stehen im offenen Gefäß ein Gemenge von zwei Kristallsorten ab. Die großen durchsichtigen Blöcke sind leicht mechanisch von den kleinen matten Kristallaggregaten zu trennen. Jene stellen die $3^c,6$-^{c}Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-$1^t,2^t$-dicarbonsäure (XIV, Aγ), diese die $3^c,6^c$-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-$1^t,2^c$-dicarbonsäure (XIV, Aβ)[28]) vor.

Beide werden durch Umkristallisieren aus Acetonitril gereinigt und schmelzen bei 197° bzw. 241° (u. Z.).

$C_{20}H_{18}O_4$ (322) Ber. C 74,5 H 5,6
Gef. » Aγ 74,5, Aβ 74,1 » Aγ 5,8, Aβ 5,7

Die Dimethylester der drei stereoisomeren Säuren

a) *cis,cis,cis,cis*-Reihe (entspr. Aα). Die Säure XIV, Aα liefert beim Kochen mit Methanol und Schwefelsäure einen öligen Ester. Er erleidet beim Stehen an der Luft durch Peroxyd-bildung charakteristische Veränderungen, über die bei späterer Gelegenheit eingehend berichtet werden soll.

Beim Stehen mit Piperidin in der Kälte lagert sich der ölige Ester quantitativ in den anschließend zu beschreibenden Ester vom Schmp. 146° um.

b) *cis,cis,cis,trans*-Reihe (entspr. Aβ). Der ausgezeichnet definierte Dimethylester dieser Reihe bildet farblose Platten vom Schmp. 145—146° (aus Methanol).

$C_{22}H_{22}O_4$ (350) Ber. C 75,4 H 6,3
Gef. » 75,5, 75,6 » 6,3, 6,4

Man erhält ihn durch Verestern der oben beschrieben Säure vom Schmp. 241° mit Diazomethan. Für präparative Zwecke stellt seine Gewinnung durch Addition von 1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) an Fumarsäure-dimethylester den einfachsten Weg vor (s. weiter unten S. 105).

c) *cis,cis,trans,trans*-Reihe (entspr. Aγ). Diesen Dimethylester erhält man aus der Säure vom Schmp. 197° mit Diazomethan als Öl, das bislang noch nicht in kristalliner Form erhalten werden konnte.

---

[25]) R. Kuhn, Th. Wagner-Jauregg, l. c.; O. Diels, K. Alder, l. c.

[26]) Die zu diesem Anhydrid gehörige freie Säure, die beim Erwärmen mit $^1/_2$-n-Natronlauge erhalten wird, schmilzt bei 210° (s. R. Kuhn, Th. Wagner-Jauregg, l. c.).

[27]) Sowohl R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg, l. c. als auch H. Vagt, Diss. Köln 1946, beschreiben es als einziges Reaktionsprodukt.

[28]) Diese Form ist bereits bei R. Kuhn und Th. Wagner-Jauregg (l. c.) beschrieben, die sie durch Anlagerung von Fumarsäuredichlorid an *trans-trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) erhalten haben.

Die hydrierten Formen

a) *cis,cis,cis,cis*-Reihe (Aα). 1 g Addukt vom Schmp. 206° wird in etwa 300 bis 350 ccm warmem Essigester gelöst und nach dem Erkalten in einer Wasserstoffatmosphäre mit Pt-dioxyd als Katalysator geschüttelt. Die für eine Doppelbindung berechnete Menge an Wasserstoff wird ziemlich rasch aufgenommen. Das schwerlösliche Hydrierungsprodukt hat sich am Ende der Hydrierung zum weitaus größten Teil kristallin abgeschieden. Der Schmp. des 3^c,6^c-Diphenyl-cyclohexan-1^c,2^c-dicarbonsäure-anhydrids (XV, Aα) liegt nach dem Umkristallisieren aus viel Essigester bei 220—222°.

$C_{20}H_{18}O_3$ (306)	Ber.	C 78,4	H 5,9
	Gef.	» 78,5, 78,6	» 5,6, 5,6

Den Dimethylester erhält man durch 7-stündiges Kochen des eben beschriebenen Anhydrides mit Methanol und Schwefelsäure unter Rückfluß. Feine farblose Nadeln (aus Methanol). Schmp. 104—105°.

$C_{22}H_{24}O_4$ (352)	Ber.	C 75,0	H 6,8
	Gef.	» 74,6	» 6,9

b) *cis,cis,cis,trans*-Reihe (Aβ). Der eben beschriebene Dimethylester vom Schmp. 104—105° gibt bei der Umlagerung mit Na-äthylat die 3^c,6^c-Diphenyl-cyclohexan-1^c,2^t-dicarbonsäure (XV, Aβ). Gedrungene, durchsichtige Kristalle. Schmp. 228° (u. Z.) (aus Acetonitril).

$C_{20}H_{20}O_4$ (324)	Ber.	C 74,1	H 6,2
	Gef.	» 74,1	» 6,3

Der Dimethylester wird aus der Säure mit Diazomethan gewonnen. Wie zu erwarten, entsteht er auch aus dem Addukt von *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) an Fumarsäure-dimethylester.

Farblose Nadeln vom Schmp. 110—111° (aus Methanol).

$C_{22}H_{24}O_4$ (352)	Ber.	C 75,0	H 6,8
	Gef.	» 74,7	» 7,0

Im Gemisch mit dem hydrierten Dimethylester der *cis,cis,cis,cis*-Reihe vom Schmp. 104—105° (s. o.) zeigt der neue Ester eine starke Depression.

Durch 1½-stündiges Kochen mit einem Überschuß von Acetylchlorid, erhält man das *trans*-Anhydrid (entspr. XV, Aβ) in Form wohlausgebildeter Kristalle vom Schmp. 131° (aus Essigester).

$C_{20}H_{18}O_3$ (306)	Ber.	C 78,4	H 5,9
	Gef.	» 78,2, 78,4	» 6,0, 5,9

c) *cis,cis,trans,trans*-Reihe (Aγ). Wird die Säure XV, Aβ eine Stunde lang mit Essigsäure-anhydrid gekocht, so erhält man bei der Destillation der Reaktionsflüssigkeit i. V. als Rückstand das Anhydrid der 3^c,6^c-Diphenyl-cyclohexan-1t-2t-dicarbonsäure (XV, Aγ).

Farblose, harte, durchsichtige Kristalle vom Schmp. 170° (aus Acetonitril).

$C_{20}H_{18}O_3$ (306)	Ber.	C 78,4	H 5,9
	Gef.	» 78,3, 78,4	» 6,0, 6,1

Daß die Anhydrisierung unter sterischer Umlagerung vor sich gegangen ist, beweist die Überführung in die freie Säure. Sie erfolgt zweckmäßig durch Erwärmen des Anhydrides mit 5-proc. Soda-lösung.

Farblose weiche Nadeln vom Schmp. 179—180° (aus Acetonitril).

Im Gemisch mit der freien *cis,cis,cis,trans*-Säure (XV, Aβ) vom Schmp. 228° gibt die neue Säure eine starke Depression.

Den Dimethylester der Säure erhält man glatt bei ihrer Behandlung mit Diazomethan als farblose Kristallstäbchen vom Schmp. 88° (aus Methanol).

$C_{22}H_{24}O_4$ (352)	Ber.	C 75,0	H 6,8
	Gef.	» 74,9, 74,9	» 6,9, 6,9

Der neue Ester zeigt im Gemisch sowohl mit dem Dimethylester der *cis,cis,cis,cis*-Reihe, Schmp. 104—105°, als auch mit dem Dimethylester der *cis,cis,cis,trans*-Reihe, Schmp. 110—111°, starke Depressionen.

Umlagerung. Der *cis,cis,trans,trans*-Dimethylester vom Schmp. 88° gibt bei der Umlagerung mit Na-äthylat wie zu erwarten, die *cis,cis,cis,trans*-Säure (XV, Aβ) vom Schmp. 228°.

Dehydrierung. 3 g *cis,cis,cis,cis*-Anhydrid (XV, Aα) vom Schmp. 206° werden mit 0,8 g Schwefel in einem Ölbad auf 230° erhitzt. Die lebhafte H_2S-Entwicklung läßt bereits nach 15 Minuten nach. Man erhitzt zur Vervollständigung der Reaktion noch 30 Minuten weiter und steigert die Temperatur schließlich auf 240°. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mehrere Male mit conc. Sodalösung ausgekocht. Beim Erkalten fällt das Na-salz der 3,6-Diphenyl-benzol-1,2-dicarbonsäure in fester Form aus. Es wird abgesaugt und mit verd. Salzsäure zersetzt.

Man saugt die sofort kristallin anfallende Säure ab und führt sie ohne vorheriges Umkristallisieren durch einstündiges Kochen mit Essigsäure-anhydrid in ihr Anhydrid über.

Leicht gefärbte Nadeln vom Schmp. 224° (aus Acetonitril).

$C_{20}H_{12}O_3$ (300)	Ber.	C 80,0	H 4,0
	Gef.	» 80,0, 79,8	» 4,0, 4,0

Dimethylester. 0,6 g Anhydrid vom Schmp. 224° werden mit 20 ccm Methanol und 1 ccm conc. Schwefelsäure 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen der Hauptmenge des Methanols gießt man den Ansatz in Wasser ein, wobei das Rohprodukt sofort fest ausfällt. Da beim Übergießen des rohen Esters mit Diazomethan noch eine schwache N_2-Entwicklung beobachtet wird, empfiehlt sich eine Nachveresterung. Der Dimethylester bildet nach dem Umkristallisieren aus viel Methanol charakteristische, lange weiche Nadeln vom Schmp. 189—190°.

$C_{22}H_{18}O_4$ (346)	Ber.	C 76,3	H 5,2	OCH_3 17,9
	Gef.	» 76,1	» 5,3	» 18,2

B. *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) und Fumarsäure-dimethylester

Dimethylester der 3c,6c-Diphenyl-Δ4-cyclohexen-1c,2t-dicarbonsäure (XIV, Aβ)

2,5 g *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) und 1,5 g Fumarsäure-dimethylester werden 10 Stunden im Ölbad auf 170—180° erhitzt. Den überschüssigen am Kolbenhals hochsublimierten Fumarsäure-dimethylester entfernt man zweckmäßig noch vor dem weiteren Aufarbeiten. Das Reaktionsprodukt erstarrt nach dem Erkalten sofort kristallinisch. Es wird aus viel Methanol umkristallisiert. Schmp. 145—146°.

$C_{22}H_{22}O_4$ (350)	Ber.	C 75,4	H 6,3
	Gef.	» 75,5, 75,6	» 6,3, 6,4

Der so gewonnene Ester ist mit dem oben (s. S. 103) beschriebenen Präparat vom gleichen Schmelzpunkt identisch.

C. *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) und Maleinsäure-dimethylester

Ein Gemisch von 2,5 g *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien-(1,3) und 1,5 g Maleinsäure-dimethylester wird im Ölbad 10 Stunden lang auf 170—180° erhitzt. Nach dieser Zeit evakuiert man das Versuchsgefäß und entfernt so eine kleine Menge von gebildetem Fumarsäure-dimethylester. Beim Erkalten des Ansatzes kristallisiert nur ein geringer Anteil (0,1—0,2 g) aus dem öligen Reaktionsprodukt aus. Er ließ sich durch seinen Schmp. von 145° und durch Mischprobe mit dem im Vorangehenden wiederholt beschriebenen 3^c,6^c-Diphenyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^t-dicarbonsäure-dimethylester (entspr. XIV, Aβ) identifizieren.

Da das ölige Hauptprodukt auch nach wochenlangem Stehen keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wird es durch 4-stündiges Kochen mit 15-proc. wäßriger Natronlauge verseift. Die hierbei zunächst ölig anfallenden freien Säuren kristallisieren allmählich durch. Es gelingt, sie durch Behandlung mit Acetonitril in zwei Anteile zu zerlegen.

Die schwerer lösliche Säure schmilzt bei 241° (u. Z.) und erweist sich durch ihr Verhalten als identisch mit der *cis,cis,cis,trans*-Säure (XIV, Aβ) (s. o. S. 103) vom gleichen Schmelzpunkt. Der in Acetonitril leichter lösliche Anteil zeigt nach erfolgter Reinigung durch wiederholtes Umkristallisieren aus Acetonitril den Schmp. 197—198° der *cis,cis,trans,trans*-Säure (XIV, Aγ) (s. o. S. 103) mit welcher er sich durch seine Umsetzungen sicher identifizieren ließ.

$C_{20}H_{18}O_4$ (322)	Ber.	C 74,5	H 5,6
	Gef.	» 74,4, 74,4	» 5,4, 5,5

D. Überführung der Reihe-A in die Reihe-B

1—1,5 g hydriertes Addukt (XV, Aα) vom Schmp. 226° wird mit der 5-fachen Menge Ätzkali in einem Silbertiegel zunächst vorsichtig, später in der Flamme eines starken Bunsenbrenners auf einem Drahtnetz 5—7 Min. lang erhitzt. Die Reaktionsmasse, anfangs krümelig, nimmt mit steigender Temperatur und unter lebhaftem Rühren mit einem Glasstab mehr und mehr eine teigig-zähflüssige Konsistenz an. Man setzt das Erhitzen so lange fort, bis der Ansatz anfängt sich dunkel zu färben.

Nach dem Erkalten löst man die Schmelze in warmem Wasser und säuert, erforderlichenfalls, nach vorheriger Filtration, mit verd. Salzsäure an. Dabei fällt die 3^c,6^t-Diphenyl-cyclohexan-1^c,2^t-dicarbonsäure (XV, Bβ) als feste Kristallmasse an. Man saugt sie ab und kristallisiert sie nach dem Trocknen aus einem Gemisch von Essigester und wenig Ligroin um. Die „*all-trans*"-Säure bildet feine, weiche Nadeln vom Schmp. 230°.

$C_{20}H_{20}O_4$ (324)	Ber.	C 74,1	H 6,2
	Gef.	» 74,2, 74,1	» 6,2, 6,2

Durch $1^1/_2$-stündiges Kochen mit Acetylchlorid erhält man das zugehörige *all-trans*-Anhydrid in Form von feinen, zu Sternchen angeordneten Stäbchen. Schmp. 203—204° (aus Essigester).

Durch Verestern der freien Säure (XV, Bβ) mit Diazomethan gewinnt man den Dimethylester vom Schmp. 172—173° (aus Methanol).

$C_{22}H_{24}O_4$ (352)	Ber.	C 75,0	H 6,8
	Gef.	» 75,1, 75,3	» 6,7, 6,8

Kocht man die „*all-trans*"-Säure (XV, Bβ) 2 Stunden lang mit Essigsäureanhydrid unter Rückfluß, so erhält man das Anhydrid der 3^c,6^t-Diphenyl-cyclo-hexan-1^c,2^c-dicarbonsäure (XV, Bα) vom Schmp. 222—223° (aus Essigester).

$C_{20}H_{18}O_3$ (306)	Ber.	C 78,4	H 5,9
	Gef.	» 78,1	» 6,0

Im Gemisch mit dem Anhydrid (XV, Bβ) vom Schmp. 203° zeigt das neue Anhydrid eine starke Depression.

Beim Hydratisieren des Anhydrides mit Soda-lösung gewinnt man die zugehörige freie Säure. Aus Essigester umkristallisiert, schmilzt sie bei 231° und gibt im Gemisch mit der „*all-trans*"-Säure (XV, Bβ) eine starke Erniedrigung.

$C_{20}H_{20}O_4$ (324)	Ber.	C 74,1	H 6,2
	Gef.	» 74,1	» 6,3

Den Dimethylester erhält man a) durch 5-stündiges Kochen des Anhydrides vom Schmp. 222—223° mit Methanol und Schwefelsäure und b) durch Verestern der freien Säure vom Schmp. 231° mit Diazomethan.

Feine, weiche Nadeln vom Schmp. 130° (aus Methanol).

E. *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien- und Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester

Ein Kölbchen, enthaltend ein Gemenge von 2,5 g *trans,trans*-Diphenyl-butadien und 2 g Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester, wird in ein auf 170 bis 180° vorgewärmtes Ölbad eingetaucht und 5 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Bald nachdem der Kohlenwasserstoff in Lösung gegangen ist, beobachtet man ein lebhaftes Aufschäumen. Nach dem Erkalten erstarrt der Kolbeninhalt praktisch vollständig kristallinisch. Man nimmt ihn in heißem Methanol auf und erhält bei fraktionierter Abscheidung zunächst einen schwerer löslichen Anteil (etwa 5 Proc. der Gesamtausbeute), der in feinen Nadeln ausfällt. Er erweist sich durch seine charakteristische Kristallform, seinen Schmp. von 190° und durch die Mischprobe als identisch mit dem Dimethylester der 3,6-Diphenyl-benzol-1,2-dicarbonsäure.

Als leichter löslicher Hauptanteil scheidet sich (zu etwa 95 Proc.) das gesuchte Addukt, der 3^c,6^c-Diphenyl-$\Delta^{1,1}$-cyclohexadien-1,2-dicarbonsäure-dimethylester, in Form typischer, harter, durchsichtiger Kristallblöcke aus. Schmp. 96° (aus Methanol).

Dehydrierung. Der „Dihydro"-ester erleidet bereits bei kurzem Erwärmen mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid einen Verlust von 2 Atomen Wasserstoff und geht dabei in den 3,6-Diphenyl-benzol-1,2-dicarbonsäure-dimethylester vom Schmp. 189° über.

Partielle Hydrierung. Wird der „Dihydro"-ester in Eisessig-lösung mit Pt-oxyd als Katalysator in einer H_2-Atmosphäre geschüttelt, so nimmt er glatt die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff auf. Der gebildete 3^c,6^c-Diphenyl-Δ^1-cyclohexen-1,2-dicarbonsäure-dimethylester kristallisiert in Form von farblosen Blöcken. Schmp. 109° (aus Methanol).

$C_{22}H_{22}O_4$ (350)	Ber.	C 75,4	H 6,3
	Gef.	» 75,7	» 6,5

Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen[1])

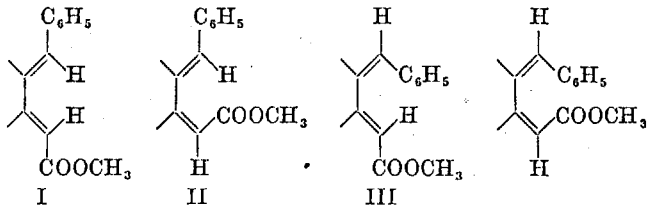
Das Verhalten von *trans,trans*-, *trans,cis*- und *cis,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester bei der Dien-Synthese

Von *Kurt Alder* und *Marianne Schumacher*

Übersicht

I. Die stereoisomeren Ester und Maleinsäure-anhydrid.
II. Die stereoisomeren Ester und Fumarsäure-ester (-chlorid).
III. Der *trans,trans*-Ester und Maleinsäure-ester.
IV. Die sterischen Umlagerungen der Addukte.

Die allgemeinen Gesichtspunkte, von denen die vorliegende Untersuchung ausgeht und die Ziele, die sie anstrebt, sind in der Einleitung zur vorangehenden Abhandlung im einzelnen soweit dargelegt, daß sich ihre Darstellung hier erübrigt. Der Wechsel des Untersuchungsobjektes, der Übergang von 1,4-Diphenyl-butadien zum 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester hat einen entscheidenden weiteren Fortschritt in der Behandlung des vorliegenden Problems ermöglicht. Von dem 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester sind insgesamt vier geometrische Isomere möglich.



Die ersten beiden Formen des Esters sind schon vor längerer Zeit als „Cinnamyliden-essigsäure-methylester" (I)[2]) und als „allo-Cinnamyliden-essigsäure-methylester" (II)[3]) in der Literatur beschrieben worden. Die Darstellung des Isomeren III, des „Iso-cinnamyliden-essigsäure-methylesters", gelang erst in neuerer Zeit[4]), während die Bereitung der *cis,cis*-Form bislang noch nicht durchgeführt worden ist. Unsere Untersuchung beschränkt sich auf die bekannten Typen I, II und III. Ihre Konfigurationen: *trans,trans* für den Ester I, 1,2-*cis*-3,4-*trans* für II und 1,2-*trans*-3,4-*cis* für III können als hinreichend gesichert gelten.

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXXI. Mitt. — XXX. Mitt. A. **571**, 87 (1951).
[2]) O. Doebner, B. **35**, 2137 (1902).
[3]) C. Liebermann, B. 28, 1441 (1895); O. Doebner, B. 36, 4322 (1903); C. N. Riiber, B. 37, 2274 (1904); H. Stobbe, B. 45, 3408 (1912); K. v. Auwers, J.pr. [2] 105, 368 (1922); H. Staudinger, H. Schneider, B. 56, 706 (1923).
[4]) H. Lohaus, A. 513, 228 (1934).

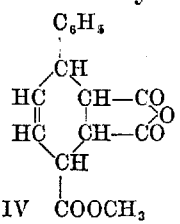
I. Die stereoisomeren Ester und Maleinsäure-anhydrid

Wenn wir von den in der vorangehenden Untersuchung niedergelegten Erkenntnissen ausgehen, so erlaubten sie für das Verhalten der drei stereoisomeren Ester (I—III) die folgende Prognose: Die *trans, trans*-Form (I) wird von allen drei Isomeren am leichtesten reagieren, da nur bei ihr die Einstellung der „quasicyclischen" Konstellation des Diens durch die Substituenten $COOCH_3$ oder C_6H_5 nicht behindert wird. Im Gegensatz hierzu wird die Form III mit einer *cis*-ständigen Phenyl-gruppe keine Neigung zur Dien-Synthese zeigen. Für den Fall II mit einer $COOCH_3$-Gruppe in *cis*-Stellung lagen keinerlei Analogien vor. Es war daher nicht vorauszusehen, ob die hemmende Wirkung dieser Gruppe hinter derjenigen des Phenyls zurückstand oder nicht. Hierüber konnte allein der Versuch Auskunft geben.

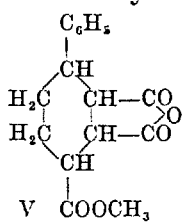
Unsere experimentellen Erfahrungen haben die beiden Voraussagen über das Verhalten der *trans, trans*-Form I und dasjenige der *trans, cis*-Form III vollauf bestätigt. Jene stellt als Dien-Komponente bei Dien-Synthesen unter den Isomeren I—III den reaktionsfähigsten Partner dar, der selbst auf schwächere Philodiene noch mit genügender Intensität anspricht. III ist das Gegenstück zu I. Es gelang nicht, das Maleinsäure-anhydrid als reaktionsfähigstes Philodien daran anzulagern, ohne daß es vorher eine Umlagerung in die *trans, trans*-Form (I) erlitt.

Die *trans, cis*-Form II des 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters nimmt eine Mittelstellung zwischen I und III ein, dergestalt, daß sie zwar mit Maleinsäure-anhydrid noch ein Addukt liefert, ohne zuvor ihre Konfiguration zu ändern, daß hingegen schon die Verwendung von Fumarsäure-methylester als Philodien Bedingungen erfordert, bei denen eine vorherige Umlagerung in die *trans, trans*-Form I nicht mehr zu vermeiden ist.

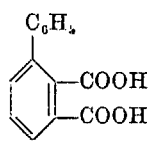
Strukturell stellt die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an *trans, trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) eine Dien-Synthese vor, die zum Methylester-anhydrid einer 4-Phenyl-Δ^5-cyclohexen-1,2,3-tricarbonsäure (IV) führt. Dies geht aus der Dehydrierung des Adduktes mit Schwefel oder mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid hervor. Dabei entsteht im ersten Falle unter partieller Decarboxylierung die 3-Phenyl-benzol-1,2-dicarbonsäure (VI), im zweiten das Anhydrid der 4-Phenyl-benzol-1,2,3-tricarbonsäure (VII):



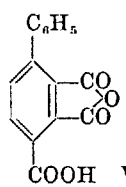
IV



V



VI

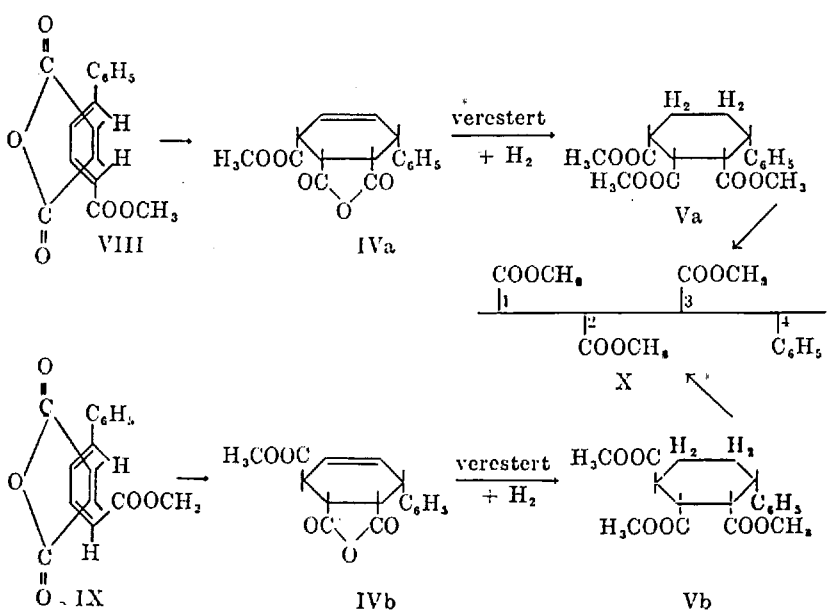


VII

Die katalytische Hydrierung der Addukte führt in die Reihe der 4-Phenyl-cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuren (V). Alle in dieser Untersuchung beschriebenen Addukte des 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters an Maleinsäure-anhydrid, an Fumarsäure-dimethylester (-chlorid) oder an Maleinsäure-dimethylester, lassen sich (in ihrer hydrierten Form) durch Umlagerung auf den gleichen sterischen Grundtypus zurückführen. Sie haben mithin alle die gleiche, oben im Fall des Adduktes IV von *trans,trans*-Ester an Maleinsäure-anhydrid gesicherte Struktur.

Die Erörterung des sterischen Verlaufes der Dien-Synthesen dieser Reihe beginnen wir bei dem markantesten Ergebnis, das in der vorangehenden Untersuchung kein Analogon besitzt. Die Tatsache, daß sowohl der *trans,trans*-Ester (I) als auch der *trans,cis*-Ester (II) mit Maleinsäure-anhydrid reagieren, versetzt uns erstmalig in die Lage, zwei Vorgänge dieser Art miteinander zu vergleichen. Ein solcher Vergleich erwies sich dadurch als möglich und aufschlußreich, daß es uns überraschend leicht gelang, die beiden Addukte in eine durchsichtige Beziehung zueinander zu bringen.

Um die Darstellung dieser Verhältnisse nicht unnütz zu komplizieren, greifen wir auf die allgemeinen Ergebnisse der voraufgehenden Untersuchung zurück und setzen sie als gültig voraus. Dann müssen die beiden Dien-Synthesen den folgenden Verlauf nehmen:



Wie im Fall des *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadiens muß auch der *trans,trans*-Ester (I) aus dem Orientierungs-komplex VIII heraus die *all-cis*-Form (IVa) des Adduktes ergeben. Der *trans,cis*-Ester II hingegen muß nach dem analogen Schema (IX) zu einem Addukt führen, das sich in seiner Konfiguration (IVb) nur durch die Lage der Estergruppe von IVa unterscheidet.

Daß die beiden Addukte IVa und IVb, von denen sich das zweite ersichtlich schwieriger bildet als das erste, voneinander verschieden sind, steht fest. Wir konnten sie leicht in Trimethylester umwandeln, die ihrerseits bei der katalytischen Hydrierung in die gesättigten Trimethylester (Va) und (Vb) übergingen. Alle genannten Verbindungen stellen — ebenso wie die beiden Addukte selbst — wohldefinierte Stoffe vor. An ihrer Einheitlichkeit ist kein Zweifel möglich. Die durchgreifende sterische Umlagerung der hydrierten Ester Va und Vb mit Na-alkoholat ergibt in beiden Fällen einen neuen Ester, der die „*all-trans*-Form" (X) vorstellt. Von ihr wird weiter unten noch die Rede sein.

In dieser totalen Umlagerung kommt der spezifische sterische Unterschied der beiden hydrierten Addukte Va und Vb nicht mehr zum Ausdruck. Behandelt man indessen das „*all-cis*"-Addukt IVa mit sehr schwachen Alkalien — am besten mit kochender Sodalösung — so erleidet es glatt eine partielle sterische Umlagerung, bei der nur die veresterte Gruppe erfaßt wird; denn bei der Behandlung der entstandenen Tricarbonsäure mit Diazomethan liefert sie den gleichen Trimethylester, den man auch aus dem isomeren Addukt IVb erhält. Diese grundlegende Beziehung zwischen den beiden Addukten IVa und IVb steht mit den ihnen zuerteilten Konfigurationen in bestem Einklang. Es ist bekannt, daß veresterte Carboxyl-gruppen allgemein[5]) leichter umgelagert werden als unveresterte und der Übergang von Typ IVa — Typ IVb bedeutet nichts anderes als eine *cis* → *trans*-Umlagerung. Wir haben später gefunden, daß die gleiche sterische Transformation schon beim Erwärmen des „*all-cis*"-Adduktes (IVa) stattfindet.

Durch die partielle Veresterung der Carboxyl-gruppen an C_1 ist das Umlagerungsvermögen in IVa soweit differenziert, daß sich durch Wahl möglichst milder Bedingungen die räumliche Umlagerung auf diese Stelle lokalisieren läßt. In dieser Interpretation ist der Übergang IVa — IVb Ausdruck allgemeiner sterischer Erfahrungen. Gleichzeitig liefert er ein eindrucksvolles Argument für die Richtigkeit der nach VIII bzw. IX erfolgenden Dien-Synthesen von *trans,trans*- (I) und von *trans,cis*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (II).

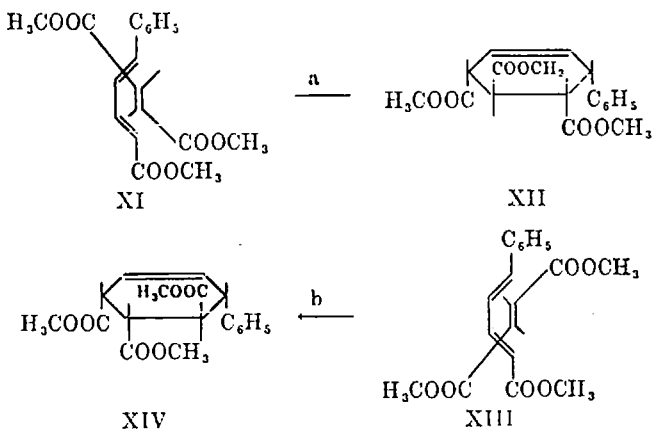
[5]) s. z. B. C. L. Bickel, Am. Soc. 60, 927 (1938).

Wird die Differenzierung der drei Carboxyl-gruppen im Addukt IVa und seinem Hydrierungs-produkt (Va) durch Überführung in den Trimethylester aufgehoben, so nimmt die sterische Umlagerung, wie in Abs. IV gezeigt werden wird, einen anderen Verlauf.

II. Die stereoisomeren Ester und Fumarsäure-dimethylester (dichlorid)

Um die Basis für unsere sterischen Untersuchungen so breit und sicher wie möglich zu gestalten, haben wir auch die Addition des *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters (I) und diejenige seiner *trans,cis*-Form (II) an Fumarsäure-dimethylester (-dichlorid) untersucht.

Im ersten Fall sind die beiden Additionen a und b vorauszusehen.



Die Dien-Synthese des *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters (I) mit Fumarsäure-dimethylester verläuft bei 180° überraschend glatt und führt in der Tat zu zwei Addukten (XII und XIV). Sie treten in einem Mengenverhältnis von etwa 2:1 auf. Beide stellen scharf definierte Stoffe vor, desgleichen die durch katalytische Hydrierung daraus hervorgehenden gesättigten Trimethylester.

Formal lassen die Entstehungsweisen der beiden Addukte aus den Orientierungs-komplexen XI und XIII und ihre Konfigurationen XII und XIV ohne weiteres die Gültigkeit sowohl des *cis*-Prinzips (Erhaltung der Konfiguration des Philodiens im Addukt, d. h. die *trans*-Lage der $COOCH_3$-Gruppen des Fumarsäure-dimethylesters zueinander) als auch des Prinzips der Erhaltung der Dien-Konfiguration im Addukt (die Gruppen C_6H_5 und $COOCH_3$ des *trans, trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters (I) liegen auf der gleichen Ringseite) erkennen. Das dritte Prinzip, die „maximale

Häufung der Doppelbindungen beider Partner", verliert bei Dien-Synthesen des Fumarsäure-typus seine Eindeutigkeit, ein Faktor, der auch hier die Aufhebung der sterischen Selektivität und den Eintritt beider Reaktionen (a und b) zur Folge hat.

Sucht man nach direkten Argumenten für die Konfigurationen XII und XIV, so stehen zwei Wege offen. Der eine wird auf die Umlagerungen hinauslaufen, die die Addukte erleiden und durch welche sie aus anderen Formen erhalten werden können. Von ihnen wird im letzten Absatz die Rede sein. Sie stehen im besten Einklang mit den oben gegebenen Formulierungen.

Der zweite Weg ist der gleiche, den wir oben im Falle des Maleinsäure-anhydrids beschrieben haben. Er beruht auf einem Vergleich des sterischen Verlaufs der Anlagerung von Fumarsäure-dimethylester an den *trans,trans*-Ester (I) mit dem analogen Vorgang beim *trans,cis*-Ester (II). Leider erwies sich dieser Weg vorerst als nicht gangbar, da die Anlagerungen beim Fumarsäure-dimethylester Bedingungen erfordern, unter denen sich der *trans,cis*-Ester (II) bereits in seine *trans,trans*-Form umlagert, die dann ihrerseits im oben beschriebenen Sinne reagiert.

Für eine weitere Entwicklung wird es daher von Wichtigkeit sein, die für den Eintritt der Dien-Synthesen notwendigen Temperaturen soweit als möglich herabzusetzen. Einen ersten Schritt in dieser Richtung haben wir mit der Verwendung von Fumarsäure-chlorid an Stelle des langsamer reagierenden Dimethylesters getan. Die Additionen an den *trans,trans*-Ester (I) verlaufen hier bereits bei Raumtemperatur. Sie führen zu den gleichen sterischen Typen wie diejenigen des Fumarsäure-dimethylesters.

Die Übertragung dieser Erfahrungen auf den *trans,cis*-Ester (II) ist in Bearbeitung.

III. Der *trans,trans*-Ester (I) und Maleinsäure-dimethylester

Es ist bereits wiederholt hervorgehoben worden[6]), daß die Dien-Synthesen mit Maleinsäure-dimethylester sterisch nicht mit jener Eindeutigkeit verlaufen, die das Kennzeichen der analogen Vorgänge mit Maleinsäure-anhydrid sind. Soweit sich bislang übersehen läßt, sind für das Verhalten des Maleinsäure-esters mehrere Ursachen anzuführen. Seine größere Reaktionsträgheit verlangt nicht selten die Anwendung von höheren Additions-temperaturen, die einen der Anlagerung voraufgehenden Übergang des Maleinsäure- in den Fumarsäure-ester oder auch eine ihr folgende Isomerisation der Addukte zur Folge hat. Diese Verhältnisse bedürfen zweifellos noch einer weiteren Präzisierung durch systematische Versuche. Wenn wir daher im Rahmen dieser Arbeit einen Versuch beschreiben,

[6]) Vgl. z. B. die vorangehende Arbeit, Abs. II d.

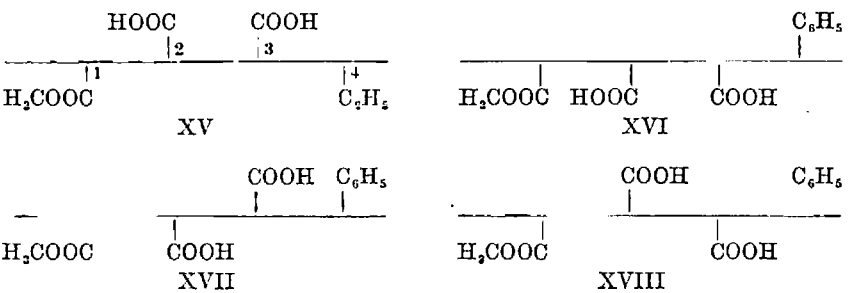
den *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) an Maleinsäure-dimethylester zu addieren, so geschieht dies zunächst nur, um ein Resultat festzulegen, das als Ergänzung zu dem bisher Mitgeteilten noch nicht wesentlich erscheint, das indessen für eine weitere Bearbeitung von Interesse zu werden verspricht. Es gelang nämlich, aus dem sterisch nicht einheitlichen Reaktionsprodukt einen neuen Addukt-typus herauszupräparieren. Er ist noch zu wenig bearbeitet, als daß wir seine Konfiguration hier schon erörtern könnten. Da wir ihn jedoch in das allgemeine System der Umlagerungen (s. d. folgenden Absatz) mit einbeziehen, sei er zunächst als Addukt *X* gekennzeichnet.

IV. Die sterischen Umlagerungen der Addukte

Die Dien-Synthese aller sterischen Formen des 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters mit Malein- und Fumarsäureabkömmlingen kann theoretisch insgesamt acht diastereomere Formen des Struktur-typus IV bzw. seines Hydrierungs-produktes V ergeben. Von ihnen haben wir fünf beschrieben.

Eine sechste haben wir bislang nur auf dem Wege der Umlagerung erhalten. Sie stellt nämlich das Endprodukt aller Umlagerungen dar, die eintreten, wenn man sämtliche erhaltenen Stereoisomeren in Form ihrer Trimethylester mit Na-methylat behandelt. Diese durchgreifenden Isomerisationen haben wir, um Komplikationen durch Wanderung der Doppelbindung zu vermeiden, durchweg mit den hydrierten Formen ausgeführt.

Wenn man berücksichtigt, daß in den vorangehenden Absätzen über vier (von acht) Konfigurationen bereits verfügt ist, so bleiben für den neuen Typ noch die folgenden übrig:

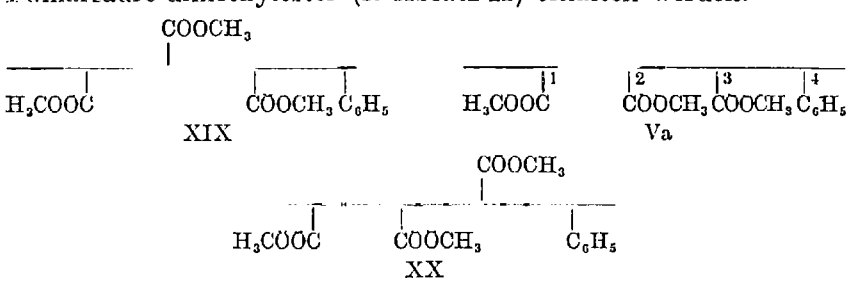


Ihr Vergleich läßt ohne weiteres erkennen, daß alle mit Ausnahme der letzten noch zu weiteren Umlagerungen befähigt sein müssen. Das Endprodukt aller Isomerisationen muß daher die „*all-trans*"-Konfiguration XVIII mit durchgehender *trans*-Lage aller Substituenten besitzen.

Es ist unschwer zu erkennen, daß der gleiche Typus — neben XVII — auch bei der Addition von *trans,cis*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (II) an Fumarsäure-dimethylester zu erwarten ist (s. Absatz II).

Für das aus Maleinsäure-dimethylester erhaltene Addukt *X*, das sich nach seiner Hydrierung gleichfalls zur „*all-trans*"-Form XVIII isomerisieren läßt, verbleiben noch die Konfigurationen XV, XVI und XVII. Da bei der Bildung von Addukt *X* Sekundär-umlagerungen im Bereich der Möglichkeit liegen (s. Absatz III), erscheint eine Diskussion über seine Zuordnung zu einem dieser Ausdrücke verfrüht.

Zum Abschluß sei noch auf eine konfigurative Beziehung hingewiesen, die das in Absatz I Gesagte ergänzt. Dort ist ausgeführt worden, daß die für die vorliegende Untersuchung fundamentale Umlagerung IVa → IVb, eine Folge der richtigen Differenzierung im Umlagerungsvermögen der drei Carboxylgruppen durch partielle Veresterung vorstellt. Diese Auffassung legt die Frage nahe, wie sich der hydrierte „*all-cis*"-Trimethylester bei der Umlagerung unter den gleichen Bedingungen — Erhitzen in soda-alkalischer Lösung — verhält. Es überrascht nach dem Gesagten nicht, daß der Vorgang jetzt einen anderen Verlauf nimmt, indem sich die Isomerisation nicht wie oben an C_1, sondern sicher an C_2 oder C_3 abspielt und zu einem der sterischen Typen (XII, hydriert XIX) oder (XIV, hydriert XX) führt, wie sie auch bei der Dien-Synthese von *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) mit Fumarsäure-dimethylester (s. Absatz II) erhalten werden.



Die durchgreifende Isomerisation von Va mit Alkoholat führt erwartungsgemäß zur „*all-trans*"-Form (XVIII).

Beschreibung der Versuche

A. *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester und Maleinsäure-anhydrid

14,4 g *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) und 10,4 g Maleinsäure-anhydrid werden im Reagenzglas zusammengeschmolzen und vorsichtig so lange erhitzt, bis sich die einsetzende Reaktion durch lebhaftes

Aufschäumen der Reaktionsmasse kundtut. Nachdem die Einwirkung abgeklungen ist, nimmt man das gebildete Addukt in heißem Acetonitril auf und erhält beim Abkühlen dieser Lösung das Methylester-anhydrid der 4^c-Phenyl-Δ^5-cyclohexen-1^c,2^c,3^c-tricarbonsäure (IVa) in Form von scharfkantigen, glasharten, durchsichtigen Kristallblöcken vom Schmp. 186°. Gesamtausbeute etwa 18 g.

$C_{16}H_{14}O_5$ (286) Ber. C 67,1 H 4,9
Gef. » 67,4, 67,2 » 4,9, 4,8

Trimethylester. 2 g Addukt werden mit 30 ccm Methanol und 2 g conc. Schwefelsäure 7 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Methanols gießt man den Ansatz in Wasser. Der dabei zunächst ölig ausfallende Ester erstarrt alsbald zu einer farblosen Kristallmasse. Man saugt ab, wäscht widerholt mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Methanol um. Wohlausgebildete, scharfkantige, farblose Formen. Schmp. 124°.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332) Ber. C 65,1 H 6,0
Gef. » 65,0, 65,1 » 6,1, 6,1

Sterische Umlagerungen

a) *Mit Soda-lösung.* 4 g des Methylester-anhydrids (IVa) werden mit 50 ccm einer 10-proc. Soda-lösung viereinhalb Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Ansäuern der erkalteten Lösung scheidet sich eine farblose Tricarbonsäure ab, die roh bei 185° (u. Z.) und nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 190° schmilzt[7]).

$C_{15}H_{14}O_6 \cdot H_2O$ (308) Ber. C 58,4 H 5,2
Gef. » 58,4, 58,6 » 5,4, 5,4

Durch Verestern der Säure mit Diazomethan erhält man einen Trimethylester vom Schmp. 80°[8]) (aus Methanol). Die Mischprobe mit dem Trimethylester vom Schmp. 124° (s. o.) zeigt eine deutliche Depression auf etwa 70°.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332) Ber. C 65,1 H 6,0 OCH_3 28,0
Gef. » 64,9, 65,0 » 6,2, 6,1 » 28,0, 28,3

b) *Mit wäßriger Natronlauge.* 2 g Methylestersäure-anhydrid (IVa) werden mit 30 ccm 2 n-Natronlauge 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten säuert man mit Salzsäure an und erhält — gewöhnlich erst nach längerem Stehen — eine Tricarbonsäure vom Schmp. 185° u. Z. Wohlausgebildete Nadeln (aus Wasser).

Mit Diazomethan verestert, gibt die Säure einen Trimethylester vom Schmp. 105° (aus Methanol).

$C_{18}H_{20}O_6$ (332) Ber. C 65,1 H 6,0
Gef. » 65,2, 65,3 » 6,0, 6,1

Der Mischschmelzpunkt dieses Esters mit dem Trimethylester vom Schmp. 80° liegt bei etwa 70°, derjenige mit dem *all-cis*-Trimethylester vom Schmp. 124° (s. o.) bei etwa 90°[9]).

---

[7]) Aus den wäßrigen Mutterlaugen gewinnt man durch Ausäthern eine Säure, die mit Diazomethan einen öligen Trimethylester liefert. Ihre Individualität muß vorerst offen bleiben.

[8]) Bemerkenswerterweise erhält man den gleichen Ester, wie weiter unten (S. 121) gezeigt werden wird, auch von der „*allo*"-Form (II) der 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure aus.

[9]) Danach hat es den Anschein, als ob durch den Einfluß der Natronlauge auch eine Wanderung der Doppelbindung stattfindet.

c) *Mit Na-äthylat.* Mehrere Umlagerungsversuche des Trimethylesters vom Schmp. 124° mit Na-äthylat ergaben nur undefinierte Öle[10]).

Die hydrierten sterischen Formen der 4^c-Phenyl-Δ^5-cyclohexen-$1^c,2^c,3^c$-tricarbonsäure

Die katalytische Hydrierung des *all-cis*-Trimethylesters vom Schmp. 124° erfolgt zweckmäßig in Eisessig-lösung mit Pt-oxyd als Katalysator. Die berechnete Menge an Wasserstoff wird glatt aufgenommen. Der Schmp. des hydrierten Trimethylesters (Va) liegt bei 107° (aus Methanol).

$C_{18}H_{22}O_6$ (334)	Ber.	C 64,7	H 6,6
	Gef.	» 64,8	» 6,8

Die *katalytische Hydrierung des Trimethylesters vom Schmp.* 80° unter den gleichen Bedingungen ausgeführt, ergibt einen gesättigten Trimethylester (Vb) vom Schmp. 115°[11]) (aus Methanol).

$C_{18}H_{22}O_6$ (334)	Ber.	C 64,7	H 6,6	OCH_3 27,8
	Gef.	» 64,6, 64,7	» 6,6, 6,7	» 27,8, 27,8

Im Gemisch mit dem oben beschriebenen hydrierten Trimethylester vom Schmp. 107° tritt eine starke Schmelzpunkts-depression ein.

Umlagerungen mit Na-äthylat. Die beiden eben beschriebenen hydrierten Trimethylester vom Schmp. 107° und vom Schmp. 115° geben bei der Umlagerung mit Na-äthylat die *all-trans*-Tricarbonsäure (entspr. XVIII) vom Schmp. 221°.

Der zugehörige Trimethylester (X), der aus der Säure durch Behandeln mit Diazomethan gewonnen wird, bildet nach dem Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 114—115°[12]).

Analyse der Tricarbonsäure.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292)	Ber.	C 61,6	H 5,5
	Gef.	» 61,5	» 5,8

Analyse des Trimethylesters.

$C_{18}H_{22}O_6$ (334)	Ber.	C 64,7	H 6,6
	Gef.	» 64,8, 65, 0	» 6,8, 6,6

Umlagerungen mit wäßriger Natronlauge bzw. Soda-lösung. 1 g des hydrierten Trimethylesters vom Schmp. 107° (Va) wird mit 20 ccm einer 2 n-Natronlauge 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die beim Ansäuern mit verd. Salzsäure ausfallende Tricarbonsäure ist fest und schmilzt roh bei 203°, nach dem Umlösen aus Acetonitril bei 205°.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292)	Ber.	C 61,6	H 5,5
	Gef.	» 61,5, 61,6	» 5,6, 5,6

Die Säure stellt eine neue sterische Form der 4-Phenyl-cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäure vor; denn sie liefert in üblicher Weise mit Diazomethan behandelt, einen Trimethylester (XIX oder XX) vom Schmp. 95—96°[13]), der im Gemisch mit allen bislang beschriebenen Stereoisomeren starke Depressionen ergibt.

---

[10]) Außer den in diesem Abschnitt aufgezählten stereoisomeren Estern werden unten noch zwei weitere beschrieben.

[11]) Den gleichen Ester gewinnt man auch durch Hydrierung des Trimethylesters vom Schmp. 105° (s. o. S. 116).

[12]) Es wird weiter unten gezeigt werden, daß die hier erstmalig auftretende sterische Form auch von anderen Raumisomeren her erhalten wird.

[13]) S. a. weiter unten die Anlagerung von *trans,trans*-4-Phenyl-1-carbonsäure-methylester (I) an Fumarsäure-dimethylester.

$C_{18}H_{22}O_6$ (334)	Ber.	C 64,7	H 6,6
	Gef.	» 64,4, 64,5	» 6,7, 6,6

Zum gleichen sterischen Typus gelangt man auch, wenn man bei dem oben beschriebenen Verseifungsversuch die 2 n-Natronlauge durch 10-proc. Sodalösung ersetzt.

Dehydrierung der 4^c-Phenyl-Δ^5-cyclohexen-1^c,2^c,3^c-tricarbonsäure

Das Addukt IVa wird durch Kochen mit 2 n-Natronlauge nach der auf S. 116 gegebenen Vorschrift in die Tricarbonsäure überführt. Um das bei den einzuhaltenden Dehydrierungs-temperaturen auftretende Wasser vorher zu entfernen, wird die Säure in einem Ölbad vorsichtig bis zur Beendigung der Dehydratisierung über ihren Schmp. erhitzt. Man läßt erkalten, versetzt den Kolbeninhalt mit der für die Dehydrierung notwendigen Menge Schwefel und erhitzt den Ansatz bis zur Beendigung der lebhaften H_2S-Entwicklung auf 230—240°. Die Aufarbeitung erfolgt nach dem üblichen Schema und führt zu der in der Literatur noch nicht beschriebenen[14]) 3-Phenyl-o-phthalsäure (VI) vom Schmp. 185° (aus Acetonitril).

$C_{14}H_{10}O_4$ (242)	Ber.	C 69,4	H 4,1
	Gef.	» 69,4, 69,5	» 4,4, 4,4

Durch 2-stündiges Kochen mit Essigsäure-anhydrid wird die Säure in ihr Anhydrid vom Schmp. 151° (aus Acetonitril) überführt.

$C_{14}H_8O_3$ (224)	Ber.	C 75,0	H 3,5
	Gef.	» 75,0, 74,9	» 3,6, 3,6

Den Methylester erhält man aus der freien Säure mit Diazomethan. Schmp. 92° (aus Methanol).

$C_{16}H_{14}O_4$ (270)	Ber.	C 71,1	H 5,2
	Gef.	» 71,1, 71,2	» 5,2, 5,2

Die vorliegenden Ergebnisse lassen keinen Zweifel daran, daß unter den oben eingehaltenen Versuchsbedingungen neben der Dehydrierung eine Abspaltung der Carboxyl-gruppe in 1-Stellung vor sich gegangen ist.

Kocht man das Addukt vom Schmp. 186° dreieinhalb Stunden lang in Essigsäure-anhydrid mit einem Überschuß an Se-dioxyd unter Rückfluß, so erhält man nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Selens und Einengen der Lösung i. V. einen kristallinen Rückstand.

Aus Essigester umkristallisiert, bildet das entstandene Methylester-anhydrid der 4-Phenyl-benzol-1,2,3-tricarbonsäure (entspr. VII), schwach gefärbte Blättchen vom Schmp. 164°.

$C_{16}H_{10}O_5$ (282)	Ber.	C 68,1	H 3,5
	Gef.	» 68,0, 67,8	» 3,6, 3,5

Die Verseifung mit verd. Soda-lösung führt zum 4-Phenyl-benzol-1,2,3-tricarbonsäure-anhydrid-(2,3). Schmp. 217° (aus Essigester).

$C_{15}H_8O_5$ (268)	Ber.	C 67,1	H 3,0
	Gef.	» 67,3, 67,2	» 3,2, 3,1

Mit Diazomethan verestert, gewinnt man das Methylester-anhydrid vom Schmp. 164° wieder zurück.

---

[14]) Inzwischen hat W. Vogt diese Verbindung durch Dien-Synthese des 1-Phenyl-butadiens mit Maleinsäure-anhydrid und nachfolgender Dehydrierung des Adduktes gewonnen. Sie ist mit unserem Präparat identisch.

B. *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) und Fumarsäure-dimethylester (a) und -dichlorid (b)

a) 3,6 g *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) und 5 g Fumarsäure-dimethylester werden 10 Stunden lang in einem Ölbad auf 180° erwärmt. Nach dieser Zeit ist kein unveränderter Fumarsäure-dimethylester mehr nachzuweisen. Man nimmt den Kolbeninhalt in Methanol auf und erhält schon nach kurzem Stehen ein in feinen Nadeln anfallendes Kristallisat, das roh bei 78° und nach dem Umlösen aus Methanol bei 84—85° schmilzt.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,1	H 6,0
	Gef.	» 65,0, 64,9	» 6,1, 6,0

Der neue Trimethylester (XII oder XIV) gibt mit sämtlichen oben beschriebenen ungesättigten stereoisomeren Trimethylestern starke Schmp.-depressionen.

Unter den von uns eingehaltenen Konzentrationen war die Abscheidung des soeben beschriebenen Trimethylesters vom Schmp. 84—85° praktisch vollständig.

Aus der Methanol-mutterlauge scheidet sich (im allgemeinen erst nach 2—3-wöchigem Stehen) das zweite der zu erwartenden Stereoisomeren aus. Es bildet im Gegensatz zu den feinen Nadeln des ersteren kompakte Formen, die roh bei 100° und nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 106° schmelzen.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,1	H 6,0
	Gef.	» 64,8, 65,0	» 6,1, 6,1

Die Gesamtausbeute an Addukt ist gut. Das Gewichtsverhältnis, in dem die niedriger und die höher schmelzende Form auftreten, beträgt etwa 2:1. Die Mischprobe der beiden stereoisomeren Trimethylester zeigt eine starke Depression unter den Schmp. des tiefer schmelzenden Stoffes.

Katalytische Hydrierung. Die Hydrierung der beiden Trimethylester (XII und XIV) vom Schmp 84—85° und 106° wird zweckmäßig in Eisessiglösung mit Pt-oxyd als Katalysator durchgeführt. In beiden Fällen wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt des niedriger schmelzenden Esters hat den Schmp. 112—113°, dasjenige des höher schmelzenden den Schmp. 95—96°. Beide Ester werden aus Methanol umkristallisiert.

$C_{18}H_{22}O_6$ (334)	Ber.	C 64,7	H 6,6	OCH_3 27,8	
	Gef.	» 64,7	» 6,6	» 28,3	(Schmp. 112—113°)
	Gef.	» 64,8	» 6,6		(Schmp. 95— 96°)

Der hydrierte Trimethylester vom Schmp. 95—96° erweist sich als identisch mit dem oben (S. 117) beschriebenen, dagegen stellt das Isomere vom Schmp. 112—113°, wie durch Mischprobe ermittelt wird, eine neue von allen bislang gefundenen sicher verschiedene Form vor.

b) 19,2 g *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) werden mit 14 g Fumarsäure-dichlorid übergossen. Man überläßt den Ansatz im gut verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur und im Dunkeln sich selbst und begnügt sich damit, ihn von Zeit zu Zeit umzuschütteln. Unter diesen Umständen tritt im Verlauf einiger Tage allmählich Auflösung des Esters ein. Am Ende der Versuchszeit scheidet sich ein Teil des Reaktionsproduktes kristallinisch ab. Er wird durch Absaugen vom Öl getrennt und gesondert aufgearbeitet.

Den kristallinen Anteil digeriert man kurze Zeit mit Wasser von 70—80°, saugt ihn ab und trocknet ihn. Beim Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man

— gegebenenfalls nach Abtrennung einer geringen Menge schwerlöslicher Fumarsäure — farblose Kristalle vom Schmp. 197—198°.

$C_{16}H_{14}O_5$ (286) Ber. C 67,1 H 4,9
Gef. » 67,2, 67,2 » 5,0, 5,0

Die Analyse ergibt das Vorliegen eines Methylestersäureanhydrids[15]), dessen sterische Zugehörigkeit daraus folgt, daß es bei der Veresterung mit Methanol/Schwefelsäure in den oben (S. 119) bereits beschriebenen Trimethylester vom Schmp. 84—85° übergeht.

$C_{17}H_{18}O_6$ (318) Ber. C 64,2 H 5,6
Gef. » 63,9, 64,1 » 5,7, 5,7

Der ölige Anteil des Reaktionsproduktes wird in Wasser eingetragen und mehrere Stunden lang lebhaft mechanisch gerührt, wobei allmählich vollständige Kristallisation eintritt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Exsiccator. Beim Auskochen des Rohproduktes mit Essigester bleibt der größte Teil der gebildeten Fumarsäure ungelöst zurück. Auch die Spitzenfraktionen der beim Einengen der Essigester-lösung anfallenden Kristallisate pflegen noch Fumarsäure zu enthalten, deren Anwesenheit berücksichtigt werden muß. Die Hauptmenge der im Essigester enthaltenen Reaktionsprodukte stellt jedoch die zu dem oben beschriebenen Methylester-anhydrid gehörige freie Methylesterdicarbonsäure vor. Sie bildet nach dem Umkristallisieren aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 208—210°.

$C_{16}H_{16}O_6$ (304) Ber. C 63,2 H 5,2
Gef. » 63,1 » 5,3

Mit Diazomethan verestert, gibt die Säure erwartungsgemäß den gleichen Trimethylester vom Schmp. 84—85°, wie er bei der Veresterung des Methylester-anhydrids vom Schmp. 197—198° erhalten wird.

Aus den letzten, bei der Isolierung der Methylester-dicarbonsäure anfallenden Essigester-mutterlaugen erhält man bei sehr sorgfältiger Arbeitsweise[16]) in geringer Menge eine Kristallfraktion, die nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester den Schmp. 220—222° zeigt.

$C_{16}H_{16}O_6$ (304) Ber. C 63,2 H 5,2
Gef. » 63,1, 62,8 » 5,3, 5,4

Nach der Analyse liegt auch hier eine Methylester-dicarbonsäure vor. Mit Diazomethan verestert, liefert sie den oben S. 119 charakterisierten Trimethylester vom Schmp. 106°, gehört somit sterisch zum anderen „*trans*"-Typus.

C. *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (I) und Maleinsäure-dimethylester

Die Anlagerung dieser Komponenten erfolgt nach der oben für den Analogiefall des Fumarsäure-dimethylesters gegebenen Vorschrift. Aus dem öligen Reak-

[15]) Trägt man den kristallinen Anteil in Methanol ein, so erhält man eine Dimethylester-monocarbonsäure vom Schmp. 168° (aus Methanol).

[16]) An dieser Stelle gelangte vereinzelt in minimalen Mengen eine Verbindung vom Schmp. 182° zur Beobachtung. Die Analyse zeigt das Vorliegen eines Methylester-anhydrides an, die Mischprobe ergibt seine Verschiedenheit von dem Methylester-anhydrid vom Schmp. 197—198°. Eine weitere Untersuchung der Verbindung mußte wegen ihres geringfügigen Auftretens zurückgestellt werden.

tionsprodukt erhält man beim Verreiben mit Methanol und längerem Stehen einen kristallinen Trimethylester, der nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol bei 114—115° schmilzt (Addukt *X*). Ausbeute etwa 2,5 g.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,1	H 6,0	OCH_3 28,0
	Gef.	» 65,2, 65,1	» 6,1, 5,9	» 27,6

Die Mischprobe des neuen Trimethylesters mit sämtlichen dargestellten Isomeren zeigt starke Depressionen.

Seine katalytische Hydrierung in Eisessig-lösung mit Pt-oxyd als Katalysator führt zu einer Perhydro-verbindung, die bisher nur als Öl erhalten werden konnte. Ihre Behandlung mit Na-äthylat ergibt den bei allen Umlagerungen als Endprodukt auftretenden *all-trans*-Trimethylester (X) vom Schmp. 114—115° (s. o. S. 117).

D. *trans,cis*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester und Maleinsäure-anhydrid

6,8 g *trans-cis*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester und 5,2 g Maleinsäure-anhydrid werden in einem Reagenzglas vorsichtig bis in die Nähe des Siedepunktes erhitzt. Nach kurzer Zeit setzt unter Aufschäumen die Reaktion ein. Man erhitzt eine Zeitlang weiter, bis sich die Farbe der Schmelze von anfangs gelb nach braun hin vertieft hat. Beim Anreiben mit Acetonitril kristallisiert ein festes Addukt aus, das roh bei 152° und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 157—158° schmilzt. Die Verbindung stellt das Methylester-anhydrid der 4^c-Phenyl-Δ^5-cyclohexon-$1^t,2^c,3^c$-tricarbonsäure (IVb)[17]) vor. Mit dem Addukt IVa (Schmp. 186°, s. o. S. 116) gemischt, gibt das neue Addukt eine Depression auf etwa 145°.

$C_{16}H_{14}O_5$ (286)	Ber.	C 67,1	H 4,9
	Gef.	» 67,2, 67,3	» 5,0, 4,9

Die Ausbeute an der neuen sterisch einheitlichen Verbindung beträgt etwa 3,5 g. Der in den Mutterlaugen befindliche kristalline Rest ist sterisch uneinheitlich und enthält das Addukt IVb verunreinigt mit IVa.

Trimethylester. 2 g Addukt vom Schmp. 157—158° werden mit Methanol und Schwefelsäure 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verdampfen des Methanols gießt man das erkaltete Reaktionsprodukt in Wasser ein und nimmt das zunächst ölige Rohprodukt in Äther auf. Beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein kristalliner Rückstand von noch unscharfem Schmp. Durch eine Nachveresterung mit Diazomethan wurde die Veresterung vervollständigt.

Der so erhaltene Trimethylester (entspr. IVb) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 80°. Im Gemisch mit dem weiter oben beschriebenen Trimethylester vom gleichen Schmelzpunkt (erhalten durch Umlagerung des Methylester-anhydrids (IVa) vom Schmp. 186° mit Soda-lösung) tritt keine Depression ein.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332)	Ber.	C 65,1	H 6,0
	Gef.	» 65,2, 65,3	» 6,2, 6,2

Um diese Identität weiterhin zu sichern, wurde der Trimethylester vom Schmp. 80° katalytisch hydriert. Dabei entstand der erwartete gesättigte Trimethylester (Vb) vom Schmp. 115° (s. o. S. 117).

[17]) Zu der gleichen Verbindung gelangt man, wenn man das Methylester-anhydrid (IVa) vom Schmp. 186° längere Zeit auf etwa 260° erhitzt. Die Estergruppe erleidet unter diesen Bedingungen bereits eine sterische Umlagerung (s. K. H. Decker, Diss. Köln 1950).

E. *trans,cis*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester (II) und Fumarsäure-dimethylester

Der Versuch dieser Anlagerung wurde unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, wie sie oben bei der Addition des *trans,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylesters an Fumarsäure-dimethylester beschrieben sind. Die erhaltenen Reaktionsprodukte sind die gleichen wie dort. Offenbar ist der Addition eine Umlagerung vorausgegangen.

Die Übertragung dieser Versuche auf das Fumarsäure-dichlorid ist noch nicht abgeschlossen.

F. *cis,trans*-4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester[4]) und Maleinsäure-anhydrid (Fumarsäure-dimethylester)

Der Versuch, die beiden Komponenten unter den oben (s. S. 115) eingehaltenen Bedingungen zu vereinigen, ergab wiederholt ausschließlich das Addukt IVa vom Schmp. 186°.

Ein entsprechendes Ergebnis wurde bei der Anwendung von Fumarsäure-dimethylester erzielt.

Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen[1])

trans,trans- und *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien

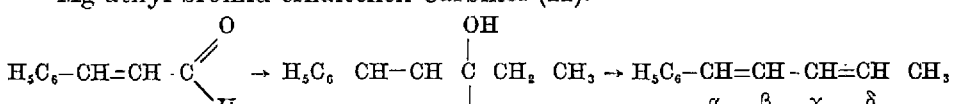
Von *Kurt Alder* und *Marianne Schumacher*

Übersicht

I. Darstellung von *trans,trans-* und *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien.
II. Die Struktur der Addukte mit Maleinsäure-anhydrid.
III. Die Konfiguration der Addukte
a) Die Vertreter der A-Reihe,
b) Die Vertreter der B-Reihe.

I. Darstellung von *trans,trans-* und *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien

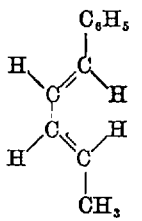
Die Darstellung von 1-Phenyl-4-methyl-butadien[2]) geht aus von dem durch Grignardsche Reaktion des *trans*-Zimtaldehydes mit Mg-äthyl-bromid erhaltenen Carbinol (II).



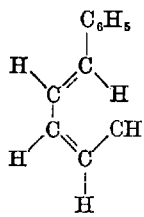
Wir haben beobachtet, daß die nach diesem Verfahren gewonnenen Präparate bei der Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid in

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXXII. Mitt. — XXXI. Mitt. A. **571**, 108 (1951).
[2]) Bezgl. der Bezeichnung, siehe A. **570**, 231 (1950).

ätherischer oder benzolischer Lösung unvollständig reagieren. Die Größe des zur Addition befähigten Anteiles hing von den bei der Dehydration eingehaltenen Bedingungen ab[3]). Dieses Verhalten legte die Vermutung nahe, daß bei der Eliminierung des Wassers (II → III) zwei sterische Isomere des Diens gebildet werden. Da der verwendete Zimtaldehyd sicher eine *trans*-Verbindung vorstellt, und da überdies seine Doppelbindung bei der Überführung in das Dien nicht mehr unmittelbar tangiert wird, so ist es von vornherein äußerst wahrscheinlich, daß die γ—δ-ständige Doppelbindung im Kohlenwasserstoff III das Zentrum der Isomerie vorstellt, d. h. daß die von uns verwendeten Präparate Gemische der *trans, trans*- (IIIa) und der *trans, cis*-Form (IIIb) repräsentieren:



IIIa



IIIb

Nach unseren in den vorangehenden beiden Mitteilungen niedergelegten Erfahrungen reagiert das *trans, trans*-Isomere rascher mit Maleinsäure-anhydrid. Dieses Verhalten gestattet es, die Form (IIIa) dem Gemisch durch „fraktionierte Dien-Synthese" unter milden Bedingungen zu entziehen und so die *trans, cis*-Komponente (IIIb) des Diens zu isolieren. Wie zu erwarten[4]), reagiert sie bei Anwendung erhöhter Temperaturen gleichfalls mit Maleinsäure-anhydrid und liefert einen neuen sterischen Typus des Adduktes (IV).

Erwartungsgemäß läßt sich der *trans, cis*-Kohlenwasserstoff (IIIb) in bekannter Weise durch Kochen mit Jod in benzolischer Lösung in seine *trans, trans*-Form (IIIa) umlagern.

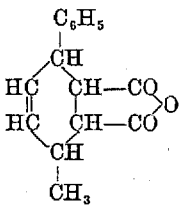
---

[3]) Bei der Zersetzung des Grignard-ansatzes mit 30-proc. Schwefelsäure entsteht in direkter Reaktion (A. Klages, B. **40**, 1769 [1907]) der Kohlenwasserstoff III. Das so gewonnene Präparat enthält mehr *trans, trans*-Isomeres als ein aus dem Carbinol II mit K-bisulfat zu erhaltender Dien-Kohlenwasserstoff. Eine Untersuchung des nach anderen Methoden hergestellten 1-Phenyl-4-methyl-butadiens (III) unter stereochemischen Gesichtspunkten ist im Gange.

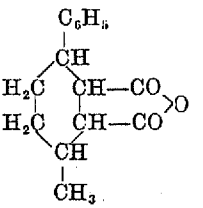
[4]) Daß eine *cis*-ständige Methyl-gruppe in der Dien-Komponente deren Fähigkeit zur Addition von Maleinsäure-anhydrid nicht vollständig sistiert, geht bereits aus dem Verhalten des 1,1,3-Trimethyl-butadiens (O. Diels, K. Alder, A. **470**, 102 (1929)) mit voller Deutlichkeit hervor. Vgl. dagegen das in den beiden vorangehenden Untersuchungen beschriebene Verhalten einer *cis*-ständigen Phenylgruppe.

II. Die Struktur der Addukte

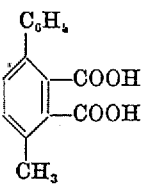
Die Dien-Synthese des 1-Phenyl-4-methyl-butadiens mit Maleinsäure-anhydrid ist bereits vor vielen Jahren von O. Diels und K. Alder[5]) beschrieben worden. Es handelte sich damals, wie wir jetzt wissen, um die *trans,trans*-Form (IIIa) des Kohlenwasserstoffes. Das seinerzeit erhaltene Addukt ist sterisch einheitlich und stellt, wie wir sogleich näher ausführen werden, die „*all-cis*"-Form-Aα des 3-Phenyl-6-methyl-Δ^4-cyclohexen-1,2-dicarbonsäure-anhydrides (IV) vor:



IV



V



VI

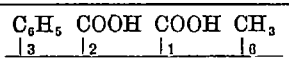
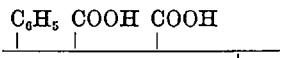
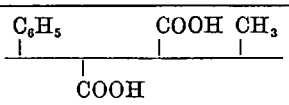
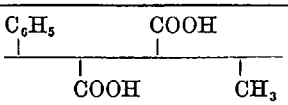
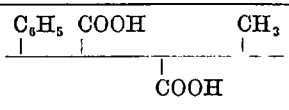
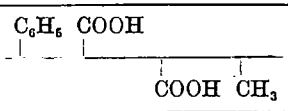
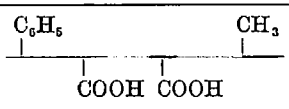
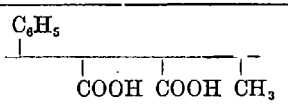
In Ergänzung zu den älteren Beobachtungen von O. Diels und K. Alder haben wir jetzt die Konstitution des Adduktes dadurch festgelegt, daß wir es mit Se-dioxyd in siedendem Eisessig zur 3-Methyl-6-phenyl-phthalsäure (VI) aromatisierten. Die katalytische Hydrierung von IV führt bei Aufnahme von zwei Atomen Wasserstoff zum gesättigten Anhydrid (V) der 3-Phenyl-6-methyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäure.

Die im folgenden beschriebenen Isomerisationen des „*all-cis*"-Adduktes (IV, Aα) verknüpfen es mit allen übrigen Formen, gleichgültig ob sie durch neue Additionen oder durch Umlagerungen entstanden sind, in so durchsichtiger Weise, daß auch für jene die Konstitutionsfrage durch die oben beschriebenen Abwandlungen des „*all-cis*"-Adduktes als erledigt betrachtet werden kann.

III. Die Konfiguration der Addukte

Um unsere Darstellung der sterischen Verhältnisse in lapidarer Form und unter Verzicht auf alle unnötigen Wiederholungen zu geben, gehen wir von der Übersicht über die sterisch möglichen Formen der 3-Phenyl-6-methyl-Δ^4-cyclohexen-1,2-dicarbonsäure (IV) bzw. ihres Hydrierungs-produktes (V) aus, wobei wir uns auch hier der abgekürzten Symbolik für die verschiedenen sterischen Formen bedienen:

[5]) B. 62, 2081 (1929).

	Reihe A	Reihe B	
α			α
β			β
γ			γ
δ			δ

Die Hauptunterteilung in zwei Grundtypen A und B erfolgt auf Grund der Stellung der beiden Gruppen C_6H_5 und CH_3 zueinander. Bei A haften sie auf der gleichen, bei B auf verschiedenen Seiten des hexacyclischen Ringes.

Nach den Ergebnissen der vorangehenden Arbeiten ist damit zugleich ihre genetische Beziehung zu den beiden Isomeren des 1-Phenyl-4-methyl-butadiens zum Ausdruck gebracht. Die Repräsentanten der Reihe-A gehen aus der *trans,trans*-Form (IIIa) des Kohlenwasserstoffes, die Vertreter von B hingegen aus dem *trans, cis*-Isomeren (IIIb) durch Dien-Synthese hervor. („Erhaltung der Dien-Konfiguration im Addukt"[6].)

Die Unterteilung α—δ innerhalb jedes Stammtypus A und B geschieht nach der räumlichen Stellung der COOH-Gruppen zueinander und zu den Substituenten CH_3 und C_6H_5. Nach dem „*cis*-Prinzip" können bei der Dien-Synthese der Maleinsäure nur die Formen α und δ entstehen, während die Typen β und γ bei den Dienadditionen der Fumarsäure zu erwarten sind.

Von den beiden *cis*-Formen Aα und Aδ wird bei der Dien-Synthese nur eine gebildet. Nach dem allgemeinen Orientierungsschema ist dies die „*all-cis*"-Form Aα.

In der Reihe B stellt Bα das Additionsprodukt des *trans,cis*-Kohlenwasserstoffes (IIIb) an Maleinsäure-anhydrid vor.

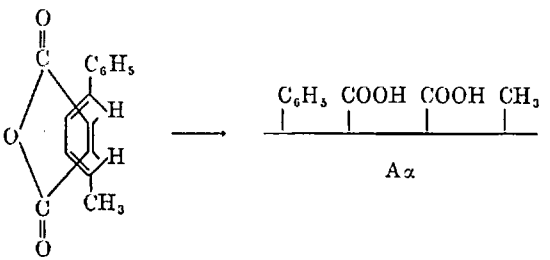
Soweit die formalen Möglichkeiten und ihre Beziehungen zu den bei den Additionen zu erwartenden Gesetzmäßigkeiten. Die Um-

[6]) Vgl. A. 571, 99 (1951).

wandlungen der einzelnen Formen ineinander werden wir jeweils im Einzelfalle darstellen.

a) *Die Vertreter der A-Reihe*

1. Der „*all-cis*"-Typus Aα ist das einzige Reaktionsprodukt, das bei der Dien-Synthese von reinem *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa) mit Maleinsäure-anhydrid in siedendem Äther oder Benzol erhalten wird.



Für diesen Additionsverlauf können alle Beweisgründe geltend gemacht werden, die bislang für den analogen sterischen Verlauf von Dien-Synthesen beim *trans*-1-Phenyl-butadien[7]) einerseits und beim *trans*-Piperylen[8]) andererseits verwendet wurden; denn das *trans, trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa) stellt nichts anderes vor als eine Kombination beider Formen.

Neben diesem allgemeinen Zusammenhang lassen sich für unseren besonderen Fall als direkte Argumente die zahlreichen Verknüpfungen anführen, durch welche die verschiedenen sterischen Typen der obigen Tabelle miteinander in Verbindung gesetzt sind. In ihrer Eigenart und in ihrer Vielzahl sind sie widerspruchfrei nur dann zu geben, wenn die Dien-Synthese des Maleinsäure-anhydrids mit dem *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa) zur „*all-cis*"-Form Aα führt.

Aα steht in direkter Beziehung zu Aβ, Aγ und Bβ, in mittelbarer zu allen übrigen.

2. Die *trans*-Form Aβ entsteht in üblicher Weise entweder durch Umlagerung des (hydrierten) Dimethylesters von Aα mit Na-methylat oder durch Erhitzen des (hydrierten) Adduktes Aα mit HCl im Rohr. Schließlich sei hier bereits hervorgehoben, daß auch die durchgreifende Umlagerung der *Neo-cis*-Form Aδ ebenfalls ausschließlich den *trans*-Typus Aβ ergibt.

Die Entstehung von nur einer *trans*-Form verdient besonders hervorgehoben zu werden, da bei der Unsymmetrie von Aα beide

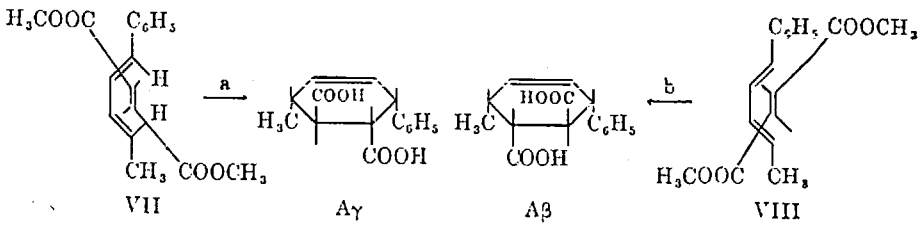
[7]) K. Alder, W. Vogt, A. **565**, 135 (1949).
[8]) K. Alder, W. Vogt, A. **564**, 120 (1949).

Carboxyl-gruppen ungleichwertig sind und die Umlagerung je einer von ihnen zu zwei verschiedenen *trans*-Säuren, Aβ und Aγ, führen sollte. Wir führen diese Erscheinung auf die Erfahrung zurück, wonach die Gruppen C_6H_5 und COOH in ortho-*cis*-Stellung unter unseren Arbeitsbedingungen einander viel leichter abstoßen als die Gruppen CH_3 und COOH in gleicher Lage. Auf dieser Überlegung beruht unsere Zuordnung der oben beschriebenen *trans*-Form der A-Reihe zum Typus Aβ.

Die Darstellung von Aβ gelingt — wie zu erwarten — auch durch Dien-Synthese von *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa) mit Fumarsäure-Derivaten. Hier entsteht sie als Hauptprodukt neben dem Isomeren Aγ (4:1), dessen Beschreibung wir uns nunmehr zuwenden.

3. Die *trans*-Form Aγ kann auf zwei Wegen — durch Addition und Umlagerung — erhalten werden.

Die Dien-Synthese von *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa) mit Fumarsäure-dimethylester erfolgt aus zwei „Orientierungs-komplexen" VII und VIII heraus und muß sowohl Aβ als auch Aγ als Reaktionsprodukte ergeben:

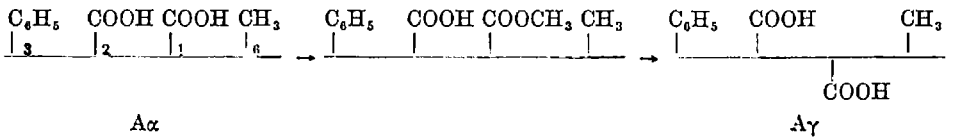


Die Erfahrung hat gezeigt, daß die beiden Vorgänge a und b mit sehr verschiedener Geschwindigkeit vor sich gehen ($v_a : v_b = 1:4$), so daß die „*trans*-Form Aγ" nur als Nebenprodukt neben Aβ auftritt.

Sie erweist sich nach der Hydrierung als identisch mit einem auch auf dem folgenden Wege zu erreichenden Präparat: Wir haben im vorangehenden Absatz gezeigt, daß die energische Umlagerung von Aα zur „*trans*-Form" Aβ führt. Durch Anwendung eines Kunstgriffes gelingt es indessen, auch den Übergang Aα → Aγ zu verwirklichen. Den Ausgangspunkt für unsere Suche nach der *trans*-Form Aγ bildete die Erfahrung, daß die COOH-Gruppe in Nachbarschaft zur C_6H_5-Gruppe vor derjenigen in ortho-Stellung zur CH_3-Gruppe normalerweise[9]) durch eine größere Umlagerungs-freudigkeit aus-

[9]) Wir stützen uns hier in erster Linie auf eigene, bei den Addukten von *trans*-1-Phenyl-butadien und von *trans*-Piperylen an Acrylsäure gewonnene Erfahrungen.

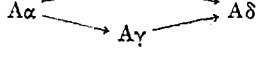
gezeichnet ist. Solange beide Carboxyl-gruppen in gleicher Form, sei es als Anhydrid, als freie COOH- oder $COOCH_3$-Gruppen vorlagen, war stets mit der *trans*-Form Aβ als alleinigem Umlagerungsprodukt zu rechnen. Der einzige Weg, die Verhältnisse umzukehren, lag in einer richtigen funktionellen Differenzierung der beiden Carboxylgruppen. Sie ist gegeben durch das Verhalten der (hydrierten) *all-cis*-Form Aα bei der Veresterung mit Methanol und Schwefelsäure. Hierbei kommt die Verschiedenheit der beiden COOH-Gruppen dadurch zum Ausdruck, daß zunächst nur eine von ihnen der Veresterung anheimfällt. Da wir der Phenylgruppe die stärker abschirmende Wirkung zuschreiben, formulieren wir den Vorgang wie folgt:



Durch die Veresterung der Carboxylgruppe an C_1 ist deren Umlagerungsvermögen derart gesteigert, daß bei der Behandlung mit Methylat sie allein „umklappt" und die *trans*-Form Aγ ergibt.

Wird dagegen in der Estersäure auch die zweite Carboxylgruppe mit Diazomethan verestert, so ist im Dimethylester die Neigung zur sterischen Umlagerung an C_2 größer als an C_1, und Aβ wird zum Hauptprodukt der Isomerisation.

4. Die „*Neo-cis*"-Form Aδ stellt das Endprodukt der durch Wärme erzwungenen Umlagerung der beiden *trans*-Formen Aβ und Aγ vor. Wir finden auch hier die charakteristische Beziehung wieder[10]), daß die durch Addition von Maleinsäure-anhydrid an *trans,trans*-konfigurierte Diene entstehenden Ur-formen mit „*all-cis*"-Konfiguration bei der Umlagerung ihrer Carboxyl-gruppen über *trans*-Formen einem neuen *cis*-Typus Aδ zustreben:



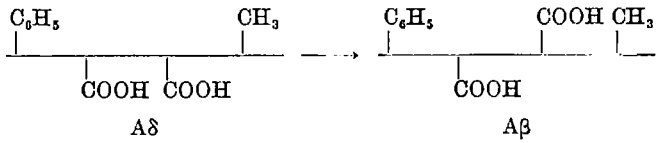
Die rückläufige Entstehung des Aα-Typus aus den *trans*-Formen Aβ und Aγ ist bisher nicht beobachtet worden. Der einseitig ausgeprägte Richtungssinn dieser Übergänge regt ihre stereochemische Deutung an. Er erscheint als ein räumliches Abrücken der Carboxylgruppen von den sie „einengenden" Substituenten CH_3 und C_6H_5 in der „*all-cis*"-Form Aα. Es liegt nahe, die Übergangstendenz Aα → Aδ als zusätzliches Argument für die „*all-cis*"-Konfiguration Aα der Uraddukte von Maleinsäure-anhydrid

[10]) Vgl. das analoge Verhalten in der Reihe des *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadiens; A. **571**, 97 (1951).

an *trans,trans*-Diene zu verwenden; denn bei einem Vertauschen der Konfigurationen A α und A δ würde der Übergang A α → A δ im Sinne unseres mechanischen Bildes ein „Sichhineinzwängen" der COOH-Gruppen zwischen die sie flankierenden Substituenten CH_3 und C_6H_5 bedeuten.

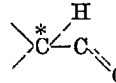
Es ist geplant, diese Vorstellungen im Experiment zu prüfen und weiterzuentwickeln.

Die *cis*-Form A δ läßt sich in üblicher Weise mit Salzsäure im Rohr in eine *trans*-Form umwandeln. Bezeichnenderweise stellt die *trans*-Form A β das Hauptprodukt dieser Umlagerung vor:



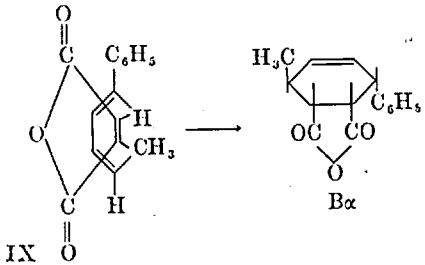
b) *Die Vertreter der B-Reihe*

Der Übergang von Reihe-A in die Reihe-B ist durch Umlagerung nur dann zu bewerkstelligen, wenn es gelingt, nicht allein wie bisher innerhalb des Typus A Carboxylgruppen, sondern darüber hinaus auch die Gruppen C_6H_5 oder CH_3 zu einem Platzwechsel zu veranlassen. Wir haben in der ersten der beiden vorangehenden Untersuchungen den Nachweis geführt, daß im Falle der Phenylgruppe dieses Ziel mit Hilfe von geschmolzenem Alkali als umlagerndem Agens zu erreichen ist.

Unter diesen extremen Bedingungen übernimmt offenbar der Phenylkern die Funktion der C=O-Gruppe in der Mohr-Aschan'schen Anordnung  . Wir werden in der nachfolgenden Arbeit zeigen, daß — in Übereinstimmung mit dieser Vorstellung — beim Ersatz von Phenyl durch Methyl die Isomerisation in geschmolzenem Alkali ausbleibt.

Der zweite Weg in die B-Reihe ist die Dien-Synthese mit *trans, cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (III b).

1. Der *cis*-Typus B α. Die Anlagerung von Maleinsäure-anhydrid an diese *trans,cis*-Form (III b) des Diens erfolgt — ganz im Einklang mit den in den beiden vorangehenden Arbeiten niedergelegten Erfahrungen — schwerer als beim *trans,trans*-Isomeren (III a). Wir erzielten sie durch Erhitzen der Komponenten im Rohr.

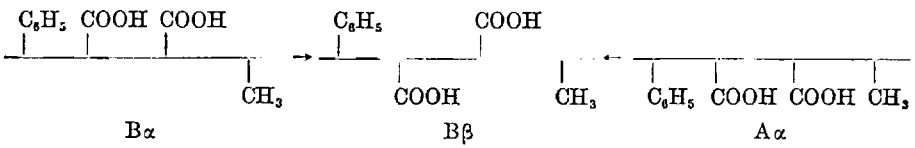


IX Bα

Nach den für die Stereochemie der Dien-Synthese geltenden Regeln muß das entstehende Addukt die Konfiguration Bα besitzen. Hierzu stellen wir zunächst fest, daß das erhaltene Addukt (und sein Hydrierungsprodukt) von allen oben beschriebenen sterischen Formen der A-Reihe verschieden ist. Es muß daher notwendig zur B-Reihe gehören, die durch die *trans*-Stellung der Gruppen C_6H_5 und CH_3 im gebildeten Ring charakterisiert ist. Diese Erkenntnis stellt einen weiteren direkten Beweis für das „Prinzip von der Erhaltung der Dien-Konfiguration" vor[11]).

Über die Lage der COOH-Gruppen (und damit über die Gültigkeit des „*cis*-Prinzips" sowohl wie des „allgemeinen Orientierungsschemas") geben die folgenden Beziehungen Auskunft.

2. Die *trans*-Form Bβ wird erhalten, wenn man Bα mit Salzsäure nach A. v. Baeyer im Rohr isomerisiert:



Bα Bβ Aα

Für ein so erhaltenes Umlagerungs-produkt stehen die beiden *trans*-Formen Bβ und Bγ zur Diskussion. Wir entscheiden uns für die „*all-trans*"-Konfiguration Bβ zunächst deshalb, weil beim Übergang Bα → Bβ die stark abstoßende Wirkung der ortho-*cis*-ständigen Gruppen C_6H_5 und COOH zum Ausdruck gelangt.

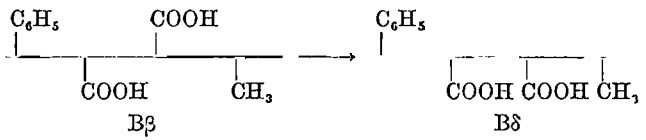
Daß wir mit dieser Entscheidung das Richtige getroffen haben, zeigt die Entstehung der gleichen Säure durch Alkalischmelze von Aα nach Stoermer, eine Maßnahme, die nach allen bisherigen Erfahrungen zum „*all-trans*"-Typus hinführt.

3. Die *trans*-Form Bγ. Dieser Typus ist uns noch nicht begegnet. Er dürfte bei Umlagerungen in der B-Reihe als Begleiter der Hauptprodukte mitentstehen; vermutlich jedoch in so geringer Quantität, daß er sich bislang der Isolierung entzog.

[11]) Vgl. A. **571**, 97 (1951).

Wir erwarten ihn im übrigen — neben Bβ — auch bei der Dien-Synthese des *trans-cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadiens (IIIb) mit Fumarsäure-Derivaten.

4. Die *cis*-Form Bδ. Hält man die *trans*-Form Bβ längere Zeit im Schmelzfluß, so erfolgt ihre Isomerisation unter Bildung einer *cis*-Form, die bezeichnenderweise[12]) auch hier nicht mit dem durch Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid erhaltenen *cis*-Typus Bα identisch ist. Die neue Form kann daher nur das Isomere Bδ vorstellen:



Beschreibung der Versuche

trans,trans- und trans,cis-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa und IIIb)

Die Darstellung des Styryl-äthyl-carbinols (II) durch Grignard-synthese aus Äthyl-Mg-bromid und *trans*-Zimtaldehyd erfolgt nach den Angaben von A. Klages[13]). Der Siedepunkt des Carbinols liegt bei 138—140°/13 mm. Die Ausbeute aus einem 1-molaren Ansatz beträgt 55—60 g.

Die Wasser-abspaltung wird jeweils in Portionen von 20—25 g Carbinol durch Hinzufügen von einer Spatelspitze K-bisulfat und Erhitzen i. V. so bewerkstelligt, daß der Kohlenwasserstoff mit dem gebildeten Wasser gleichmäßig übergeht. Man trennt ihn im Scheidetrichter ab, fügt wenig Äther hinzu und wäscht ihn anschließend mit Soda-lösung aus. Nach dem Trocknen über $CaCl_2$ wird i. V. destilliert. Sdp. 105—112°/14 mm. Ausbeute 45—50 g.

15 g des so gewonnenen Kohlenwasserstoffs und 10,2 g Maleinsäure-anhydrid[14]) werden in 50 ccm Benzol 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das gebildete „*all-cis*"-Addukt (IV, Aα) fällt nach dem Erkalten zum weitaus größten Teil aus. Aus Essigester umkristallisiert, zeigt es den Schmp. von 158°. Ausbeute etwa 15 bis 16 g[15]).

Die beim Absaugen des Adduktes (IV, Aα) anfallende benzolische Mutterlauge wird i. V. vom Lösungsmittel befreit. Den öligen Rückstand nimmt man in warmer conc. Soda-lösung auf, wobei saure Bestandteile (Maleinsäure) in Lösung gehen. Die ungelösten neutralen Anteile werden in Äther aufgenommen, getrocknet und erneut i. V. destilliert. Sie stellen zur Hauptsache die *trans,cis*-Form des 1-Phenyl-4-methyl-butadiens (IIIb) vor. Sdp. 105—108°/13 mm.

Umlagerung zum *trans,trans*-Kohlenwasserstoff (IIIa)

1 g *trans,cis*-Kohlenwasserstoff (IIIb) werden mit wenig Jod in 5 ccm Benzol eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Jod entfernt

[12]) Vgl. die analogen Übergänge in der A-Reihe (Abs. II, 4).

[13]) B. 39, 2591 (1906); s. auch K. Heß, A. W. Wustrow, A. 437, 266 (1924).

[14]) O. Diels, K. Alder, B. 62, 2083 (1929).

[15]) Wird der Kohlenwasserstoff dagegen durch Zersetzen der Grignard-lösung mit 30-proc. Schwefelsäure dargestellt, so ist die Ausbeute an Addukt vom Schmp. 158° höher (beim gleichen Ansatz etwa 19 g), diejenige an *trans,cis*-Kohlenwasserstoff (IIIb) gering.

man nach dem Erkalten durch Ausschütteln mit Na-bisulfit-lösung, trocknet die Benzolschicht über $CaCl_2$ und addiert dann das Maleinsäure-anhydrid unter den oben angegebenen Bedingungen. Dabei erhält man in guter Ausbeute das Addukt vom Schmp. 158—159°.

A-Reihe

Das Anhydrid IV, Aα vom Schmp. 158—159° haben wir soeben beschrieben.

Den *Dimethylester* erhält man bei 5-stündigem Kochen des Anhydrides mit Methanol und Schwefelsäure unter Rückfluß. Farblose Blöcke vom Schmp. 91° (aus Methanol).

Hydrierung zum 3^c-Phenyl-6^c-methyl-cyclohexan-1^c,2^c-dicarbonsäure-anhydrid (V, Aα). Bei der katalytischen Hydrierung des Anhydrides vom Schmp. 158° in Eisessig-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge an Wasserstoff aufgenommen.

Das hydrierte Anhydrid (V, Aα) schmilzt bei 126° (aus Essigester).

$C_{15}H_{16}O_3$ (244) Ber. C 73,8 H 6,5
Gef. » 73,8, 74,0 » 6,7, 6,7

Freie Säure. Das hydrierte Anhydrid wird durch Erwärmen mit einem Überschuß von conc. Soda-lösung in die freie Säure überführt. Schmp. 196° (aus Acetonitril).

$C_{15}H_{18}O_4$ (262) Ber. C 68,7 H 6,9
Gef. » 68,5, 68,4 » 7,0, 6,9

Methylester-säure. Man kocht das Anhydrid (V, Aα) 5 Stunden mit Methanol und Schwefelsäure unter Rückfluß. Nach dem Verdampfen der Hauptmenge des Methanols gießt man die Reaktionsflüssigkeit in kaltes Wasser ein und erhält die Methylester-säure als farblose Kristallmasse.

Aus einem Gemisch von Ligroin und Essigester umkristallisiert, zeigt sie den Schmp. von 141°.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276) Ber. C 69,5 H 7,2
Gef. » 69,4, 69,3 » 7,4, 7,4

Dimethylester (entspr. V, Aα). Die Veresterung der freien Säure mit Diazomethan führt zu einem farblosen Öl, das erst nach längerem Stehen vollständig kristallinisch erstarrt. Der Dimethylester schmilzt nach dem Umkristallisieren aus niedrig-siedendem Petroläther bei 54°.

$C_{17}H_{22}O_4$ (290) Ber. C 70,3 H 7,6
Gef. » 70,4, 70,4 » 7,5, 7,6

trans-Form (Aβ)

1. Durch Umlagerung der hydrierten *cis*-Säure mit Salzsäure im Rohr. Die hydrierte *cis*-Säure wird mit der 15-fachen Menge conc. Salzsäure 5 Stunden im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten hat sich die *trans*-Säure (Aβ) in einer nahezu quantitativen Ausbeute abgeschieden. Farblose Platten vom Schmp. 236° (aus Acetonitril).

$C_{15}H_{18}O_4$ (262) Ber. C 68,7 H 6,9
Gef. » 69,1 » 7,0

Der Dimethylester der *trans*-Säure (Aβ) entsteht beim Behandeln der freien Säure mit Diazomethan. Farblose Nadeln vom Schmp. 96° (aus Methanol).

$C_{17}H_{22}O_4$ (290) Ber. C 70,3 H 7,6
Gef. » 70,4, 70,3 » 7,5, 7,6

Das *trans*-Anhydrid (Aβ) entsteht beim 1-stündigen Kochen der *trans*-Säure mit überschüssigem Acetyl-chlorid. Aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin umkristallisiert, bildet es farblose, glasklare Kristalle vom Schmp. 146°.

2. Durch Umlagerung des Dimethylesters der *cis*-Säure (Aα) mit Na-methylat. Die Behandlung des *cis*-Dimethylesters vom Schmp. 54° mit 10-proc. Na-methylat-lösung ergibt zunächst eine Methylester-säure, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 160° schmilzt.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276)	Ber.	C 69,5	H 7,2
	Gef.	» 69,9	» 7,5

Im Gemisch mit der oben beschriebenen *cis*-Form der Methylester-säure vom Schmp. 141° zeigt die neue Methylester-Säure eine starke Depression.

Ihre energische Verseifung mit alkoholischem Kali führt schließlich zu der gleichen *trans*-Säure (Aβ) vom Schmp. 236°, die auch bei der Umlagerung der freien *cis*-Säure (Aα) mit Salzsäure im Rohr gebildet wird.

Wie weiter unten gezeigt werden wird, gehört die *trans*-Säure (Aβ) dem gleichen sterischen Typus an, der als Hauptprodukt auch bei der Addition von *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIa) an Fumarsäure-dimethylester gebildet wird.

trans-Form (Aγ)

Durch Umlagerung der *cis*-Methylester-säure (Aα) mit Na-methylat. 2 g der in Absatz a) beschriebenen *cis*-Methylester-säure vom Schmp. 141° werden mit 15 ccm einer 10-proc. Na-methylat-lösung auf dem Wasserbade 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Im Verlauf von 1—2 Stunden scheidet sich eine feste Na-verbindung aus, die während des weiteren Kochens nicht mehr in Lösung geht. Nach dem Zusatz von Wasser erhitzt man den Ansatz noch 2—3 Stunden lang weiter unter Rückfluß, verdampft das Methanol und säuert nach dem Erkalten mit verd. Salzsäure an. Nach längerem Stehen scheidet sich die *trans*-Säure (Aγ) in Form von farblosen Kristallen ab. Aus Acetonitril umkristallisiert, bildet sie wohldefinierte Formen vom Schmp. 218°, die sowohl im Gemisch mit der *cis*-Säure (Aα) vom Schmp. 196°, als auch mit der *trans*-Säure (Aβ) vom Schmp. 236°, starke Depressionen ergibt.

$C_{15}H_{18}O_4$ (262)	Ber.	C 68,7	H 6,9
	Gef.	» 68,8, 68,9	» 6,9, 7,0

Der Dimethylester entsteht beim Behandeln der *trans*-Säure (Aβ) mit Diazomethan. Er bildet, nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 65°.

Die Mischprobe des neuen Esters mit dem Dimethyl-ester der *trans*-Säure (Aβ) vom Schmp. 96° zeigt eine starke Depression.

Das Anhydrid erhält man bei $1^1/_2$-stündigem Kochen der *trans*-Säure (Aγ) mit Acetylchlorid. Farblose Nadeln vom Schmp. 118° (aus Ligroin).

$C_{15}H_{16}O_3$ (244)	Ber.	C 73,8	H 6,5
	Gef.	» 74,1	» 6,7

Die Anhydride geben untereinander starke Schmelzpunkts-depressionen.

Die Umlagerung des Dimethylesters (Aγ) mit Na-methylat ergibt als Hauptprodukt die *trans*-Säure (Aβ).

cis-Form (Aδ)

Durch Umlagerung der beiden *trans*-Säuren (Aβ) und (Aγ). Man erhitzt das Anhydrid der *trans*-Säure (Aβ) im Ölbad 8 Stunden lang auf 200° in einem Reagensglas, das oben zu einer Kapillare ausgezogen ist. Da die braungefärbte Reaktionsmasse auch bei mehrtägigem Stehen im Eisschrank keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wird sie in der Kälte mit wenig verd. Soda-lösung verrieben, wobei sie alsbald kristallinisch erstarrt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und

kristallisiert das Rohprodukt nach dem Trocknen aus mittelsiedendem Ligroin um. Das so gewonnene *cis*-Anhydrid (Aδ) bildet farblose, wohlausgebildete Nadeln vom Schmp. 84°, die im Gemisch mit den drei anderen bisher beschriebenen Anhydriden Aα, Aβ und Aγ (Schmp. 126°, 146°, 118°) starke Depressionen zeigen.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244) Ber. C 73,8 H 6,5
Gef. » 74,0, 74,1 » 6,5, 6,5

Die bei der obigen Arbeitsweise erzielten Ausbeuten sind praktisch quantitativ, da im soda-alkalischen Filtrat saure Bestandteile nur in Spuren enthalten sind.

Die Umlagerung des Anhydrides der *trans*-Säure (Aγ) (Schmp. 118°) zeigt das gleiche Bild.

Freie *cis*-Säure (Aδ). Wird das *cis*-Anhydrid (Aδ) mit warmer Soda-lösung behandelt, so geht es rasch in Lösung. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt die freie *cis*-Säure (Aδ) sofort kristallinisch aus.

Man kristallisiert sie aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin um. Dabei erhält man sie in Form von farblosen Nadeln vom Schmp. 168°. Ihre Umlagerung mit Salzsäure im Rohr führt nach 5-stündigem Erhitzen auf 180° zum größten Teil zu der *trans*-Säure (Aβ) vom Schmp. 236°. Daneben treten in den Mutterlaugen nur Spuren von Säuren auf, die sterische Gemische vorstellen und nicht näher untersucht wurden.

Dehydrierung des 3^c-Phenyl-6^c-methyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^c-dicarbonsäure-anhydrids

2 g des Adduktes IV werden in 25 ccm Essigsäure-anhydrid gelöst, mit einem starken Überschuß von Se-dioxyd versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Nach Beendigung der Reaktion filtriert man vom ausgeschiedenen Selen ab und engt die Lösung i. V. zur Trockne ein. Den Rückstand nimmt man in Sodalösung auf, kocht die Lösung längere Zeit mit Tierkohle und filtriert sie ab. Beim Ansäuern mit Salzsäure fällt das Dehydrierungs-produkt zunächst ölig aus, erstarrt aber bei längerem Stehen vollkommen kristallinisch. Man saugt ab und kristallisiert es aus Acetonitril um, wobei die letzten Selen-spuren ungelöst zurückbleiben.

Das so erhaltene 3-Phenyl-6-methyl-benzol-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (VI) bildet hellgelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 186°. Ausbeute 1,7 g.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238) Ber. C 75,6 H 4,2
Gef. » 75,4, 75,5 » 4,2, 4,2

1-Phenyl-4-methyl-butadien und Fumarsäure-dimethylester

2 g *trans,trans*-1-Phenyl-4-methyl-butadien und 1,8 g Fumarsäure-dimethylester werden 10 Stunden im Ölbad auf 160—180° erhitzt. Mit Methanol verrieben, erstarrt das Reaktionsprodukt kristallinisch. Beim Umlösen aus Methylalkohol fällt das Hauptprodukt der Umsetzung der *trans*-Dimethylester (Aβ) in Form von schönen Kristallstäbchen aus, die einen Schmp. von 104° haben.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288) Ber. C 70,8 H 6,9
Gef. » 70,6 » 7,0

Bei sorgfältiger Bearbeitung der Mutterlaugen erhält man daraus in geringerer Menge den isomeren *trans*-Dimethylester (Aγ), der nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol farblose Blöcke bildet, die bei 92° schmelzen.

$C_{17}H_{20}O_4$ (288) Ber. C 70,8 H 6,9 OCH_3 21,5
Gef. » 71,0 » 7,1 » 21,5, 21,5

Das Mengenverhältnis, in dem die beiden stereoisomeren Dimethylester anfallen, beträgt etwa 4:1.

B-Reihe

Addition des *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadiens (IIIb) an Maleinsäure-anhydrid

3 g *trans,cis*-Kohlenwasserstoff (IIIb), 2 g Maleinsäure-anhydrid und 3 ccm Benzol werden unter Zusatz von etwas „Bis-[α-phenyl-äthyl]-hydrochinon" als Stabilisator in einem Bombenrohr 15—16 Stunden auf 140—145°[16]) erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols i.V. hinterbleibt ein zunächst viskoses Öl, das beim Anreiben mit Essigester zum weitaus größten Teil kristallinisch erstarrt[17]). Man gewinnt so 2—2,5 g rohes 3^c-Phenyl-6^t-methyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^c-dicarbonsäure-anhydrid (IV, Bα), das nach dem Umkristallisieren aus Essigester und Ligroin charakteristische Plättchen bildet, die bei 93—94° schmelzen.

$C_{15}H_{14}O_3$ (242)	Ber.	C 74,4	H 5,8
	Gef.	» 74,1, 74,2	» 5,9, 5,8

Die zugehörige freie Säure (Bα) gewinnt man durch Erhitzen des Anhydrides mit Soda-lösung. Schmp. 178° (aus Essigester/Petroläther).

Die Dehydrierung des Anhydrides (Bα) durch 4-stündiges Kochen mit Se-dioxyd in Essigsäure-anhydrid führt erwartungsgemäß zu dem bereits beschriebenen Anhydrid der 3-Phenyl-6-methyl-benzol-1,2-dicarbonsäure (VI) vom Schmp. 186°.

Bei der katalytischen Hydrierung des Anhydrides vom Schmp. 93—94° in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge an Wasserstoff rasch verbraucht. Das hydrierte Anhydrid (V, Bα) wird aus einem Gemisch von Äther und Petrol-äther umkristallisiert. Schmp. 94—95°.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244)	Ber.	C 73,8	H 6,5
	Gef.	» 73,9	» 6,5

Es gibt mit allen anderen bisher beschriebenen Anhydriden starke Schmelzpunkts-depressionen.

Die zugehörige freie Säure erhält man durch Erwärmen des Anhydrides mit Soda-lösung. Schmp. 182—183° (aus Essigester-Ligroin).

$C_{15}H_{18}O_4$ (262)	Ber.	C 68,7	H 6,9
	Gef.	» 68,9, 68,6	» 7,0, 7,0

Umlagerung zur 3^c-Phenyl-6^t-methyl-cyclohexan-1^c,2^t-dicarbonsäure (V, Bβ). Eine abgewogene Menge der Dicarbonsäure V, Bα wird mit etwa der 20-fachen Menge rauch. Salzsäure 5 Stunden im Bombenrohr auf 180° erhitzt. Den Rohrinhalt, aus dem sich das Umlagerungsprodukt bereits teilweise abgeschieden hat, spült man mit Wasser heraus und dampft die salzsaure Lösung i. V. zur Trockne. Den festen Rückstand kristallisiert man aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin um. Schmp. 197—198°.

Wie weiter unten gezeigt werden wird, handelt es sich um die „*all-trans*"-Säure (V, Bβ), die man auch bei der Alkali-schmelze von V, Aα erhält.

[16]) Geht man mit der Temperatur höher, z. B. auf 160°, so lagert sich der Kohlenwasserstoff vor der Addition bereits um und man erhält das „*all-cis*"-Addukt (Aα).

[17]) Die Kristallisation des Anhydrides kann u. U. ausbleiben. Das Öl wird dann in Soda-lösung aufgenommen, angesäuert und ausgeäthert, wobei entstandene saure Mischpolymerisate ungelöst zurückbleiben. Beim Verdampfen des Äthers gewinnt man die freie Säure (entspr. IV, Bα) zunächst als Öl, das beim Zusatz von Essigester und etwas Petroläther aber bald kristallisiert.

Mit allen anderen bisher beschriebenen hydrierten Säuren (V, Aα, Aβ, Aγ, Aδ und Bα) zeigt die neue Säure starke Schmelzpunkts-depressionen.

Addition von Fumarsäure-dichlorid an *trans,cis*-1-Phenyl-4-methyl-butadien (IIIb)

3 g Kohlenwasserstoff (IIIb) werden mit 2 g frischdestilliertem Fumarsäure-dichlorid in einem Bombenrohr etwa 30 Stunden lang auf 95° erhitzt. Der Rohrinhalt stellt ein zähes braunes Öl vor, das man mit Aceton herauslöst und unter mechanischem Rühren mit conc. Soda-lösung bei 60—80° hydrolysiert.

Nach dem Ausäthern der alkalischen Lösung säuert man an und äthert sie erneut aus. Dabei geht etwas entstandenes saures Mischpolymerisat nicht mit in den Ätherauszug. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers nimmt man den verbleibenden Rückstand in warmem Essigester auf. Aus der Essigesterlösung kristallisiert zunächst eine geringe Menge Fumarsäure aus. Als 2. Fraktion gewinnt man eine in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 208°. Sie erweist sich durch ihre weiteren Umsetzungen, Hydrierung und Anhydrisierung als identisch mit der 3^c-Phenyl-6^c-cyclohexan-1^c,2^t-dicarbonsäure (V, Aβ) vom Schmp. 236° (Anhydrid Schmp. 146°)[18]. In den Mutterlaugen kristallisiert nach einiger Zeit eine 2. Verbindung in Form von kompakten Kristallen aus. Sie schmilzt roh bei 202° und wird ohne vorherige Reinigung katalytisch hydriert. Aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin umkristallisiert, gewinnt man die 3^c-Phenyl-6^t-methyl-cyclohexan-1^c,2^t-dicarbonsäure (V, Bβ) vom Schmp. 197—198°. Sie ließ sich mit der bereits oben beschriebenen Säure vom gleichen Schmp. durch die Mischprobe identifizieren[19].

Umlagerung V, Aα → V, Bβ durch geschmolzenes Alkali

1 g hydriertes „*all-cis*"-Addukt (V, Aα) wird mit der 5-fachen Menge Ätzkali in einem Silbertiegel zunächst vorsichtig, später mit starker Flamme auf einem Drahtnetz 8—10 Min. erhitzt. Die zunächst krümelige Masse verwandelt sich beim Rühren mit einem Glasstabe mit steigender Temperatur in einen zähflüssigen Teig. Man fährt mit dem Erhitzen bis zur beginnenden Dunkelfärbung fort. Nach dem Erkalten löst man die Schmelze in warmem Wasser, filtriert die Lösung und säuert sie mit Salzsäure an. Die abgeschiedene Säure nimmt man in Äther auf und trocknet über $CaCl_2$. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein Öl zurück, das beim Anreiben mit einigen Tropfen Acetonitril kristallinisch erstarrt. Man kristallisiert das Rohprodukt aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin um. Dabei gewinnt man zwei Anteile: weitaus die Hauptmenge, etwa 70—80 Proc. des Umlagerungsproduktes, stellt die Dicarbonsäure V, Bβ vor, die in Form großer, klarer durchsichtiger Platten vom Schmp. 197—198° anfällt. Der Rest kristallisiert in Stäbchen und erweist sich durch die Mischprobe als identisch mit V, Aβ vom Schmp. 236° (s. S. 132).

Dicarbonsäure V, Bβ

$C_{15}H_{18}O_4$ (262)	Ber.	C 68,7	H 6,9
	Gef.	» 68,9, 68,8	» 6,8, 6,8

Durch $1^1/_2$-stündiges Kochen mit Acetylchlorid, gewinnt man das zugehörige Anhydrid vom Schmp. 148—149°.

$C_{15}H_{16}O_3$ (244)	Ber.	C 73,8	H 6,5
	Gef.	» 73,6, 73,6	» 6,4, 6,5

---

[18]) Mithin ist unter den Versuchsbedingungen der Addition eine teilweise Umlagerung des Kohlenwasserstoffes in seine *trans,trans*-Form (IIIa) vorausgegangen.

[19]) Anzeichen für die zweite hier zu erwartende *trans*-Säure dieser Reihe (IV, Bγ) sind bisher nicht vorhanden. Versuche, sie zu isolieren, sollen mit größeren Materialmengen fortgesetzt werden.

Das Anhydrid zeigt gegen alle anderen Anhydride starke Schmelzpunktsdepressionen.

Kocht man das Anhydrid vom Schmp. 148—149° 5 Stunden mit Methanol und Schwefelsäure unter Rückfluß, so erhält man eine Methylester-säure, die aus Methanol umkristallisiert, bei 142° schmilzt.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276)	Ber.	C 69,5	H 7,2
	Gef.	» 69,6, 69,6	» 7,4, 7,4

Umlagerung in die Dicarbonsäure V, Bδ

Man erhitzt die „*all-trans*"-Säure (V, Bβ) in einem Reagensglas 4 Stunden lang in einem Ölbad auf 230—250°. Die tiefbraun gefärbte Reaktionsmasse nimmt man in warmer Soda-lösung auf, säuert anschließend mit Salzsäure an und äthert erschöpfend aus. Beim Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein zunächst öliger Rückstand, der beim Anreiben mit Essigester fest wird. Aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin umkristallisiert, schmilzt die 3^c-Phenyl-6^t-methyl-cyclohexan-1^t,2^t-dicarbonsäure (V, Bδ) bei 202—203°.

$C_{15}H_{18}O_4$ (262)	Ber.	C 68,7	H 6,9
	Gef.	» 68,6, 68,9	» 7,0, 6,9

Im Gemisch mit allen anderen bisher beschriebenen Isomeren zeigt die neue Säure starke Schmelzpunkts-depressionen.

Mit Acetylchlorid gekocht, liefert sie das Anhydrid vom Schmp. 91° (Nadeln aus Petroläther unter Zusatz von wenig Essigester).

Aus den Mutterlaugen gewinnt man nach tagelangem Stehen neben etwas unverändertem Ausgangsmaterial der „*all-trans*"-Säure (V, Bβ) in geringen Mengen die Säure V, Bα vom Schmp. 182°. Sie läßt sich durch die Mischprobe mit der oben S. 135 beschriebenen Säure vom gleichen Schmp. identifizieren.

Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen[1])

trans,trans- und *cis,trans-*1,4-Dimethyl-butadien

Von *Kurt Alder* und *Wilhelm Vogt*

I. Die Analyse der Kohlenwasserstoffe von J. Reif[2]),
   a) *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien,
   b) *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien,
   c) 1-Äthyl-butadien,
   d) Zusammenfassung und Verallgemeinerung.
II. Die Konstitution der Addukte.
III. Die konfigurativen Beziehungen.
IV. Dien-Synthesen mit Acrylsäure.

Die vorliegende Arbeit verfolgt das gleiche Ziel wie ihre Vorgängerinnen, indem sie die dort entwickelten Methoden auf neue Objekte überträgt. Waren bislang arylierte Diene Gegenstand der

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXXIII. Mitt. — XXXII. Mitt. A. **571**, 122 (1951).

[2]) B. **41**, 2739 (1908).

Untersuchung, so bildet eine rein aliphatische Kombination, das 1,4-Dimethyl-butadien (= n-Hexadien-2,4), den Ausgangspunkt und die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Dabei erweist es sich als notwendig, unserer eigentlichen Aufgabe eine kritische Analyse der Zusammensetzung des 1,4-Dimethyl-butadiens und seiner Bildungsweise vorauszuschicken. Ihre Ergebnisse haben allgemeine Gültigkeit und werden daher für die künftige Entwicklung von Nutzen sein.

I. Analyse der Dien-Kohlenwasserstoffe von Reif

Vor längerer Zeit hat J. Reif einen Beitrag geliefert zur Darstellung von Dien-Kohlenwasserstoffen, der von einer Übertragung der Grignardschen Reaktion auf den Croton-aldehyd ausgeht. Die dabei erhaltenen Carbinole (II) geben bei der Wasserabspaltung mit K-bisulfat die entsprechenden Diene (III), die in 1-Stellung durch Methyl und in 4-Stellung durch Radikale R′ substituiert sind, die von der Wahl der verwendeten Grignard-verbindung abhängen.

$$\underset{\text{II}}{H_3C{-}CH{=}CH{-}\overset{\overset{OH}{|}}{CH}{-}CH_2{-}R'} \rightarrow \underset{\text{III}}{H_3C{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}R'}$$

Reif beschreibt das Verfahren für eine Reihe von Beispielen. Bei der Verwendung von Äthyl-Mg-halogenid ist nach seiner Darstellung das 1,4-Dimethyl-butadien (III, $R' = CH_3$) das Reaktionsprodukt.

Wir haben dieses nach Reif hergestellte Präparat an Maleinsäureanhydrid addiert und dabei beobachtet, daß die Umsetzung stets unvollständig ist. Dieses Ergebnis hat uns veranlaßt, den Ursachen für das Verhalten des Kohlenwasserstoffes nachzugehen. Zu diesem Zweck haben wir sowohl das in siedendem Äther gebildete Addukt mit Maleinsäure-anhydrid als auch den unter gleichen Bedingungen nicht reagierenden Anteil des Kohlenwasserstoffes einer näheren Untersuchung unterzogen.

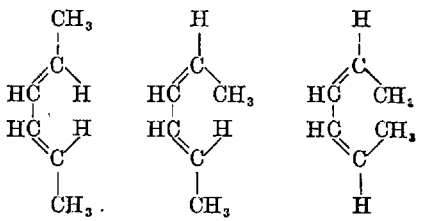
a) *Das cis,trans-1,4-Dimethyl-butadien* (IIIb)

Ältere Erfahrungen[3]) — insbesondere beim 1-Phenyl-4-methyl-butadien — legten die Annahme nahe, der auf Maleinsäure-anhydrid unter milden Bedingungen nicht ansprechende Kohlenwasserstoff stelle die *cis,trans*-isomere Form (IIIb) des 1,4-Dimethyl-butadiens vor. Traf sie zu, so mußte der Kohlenwasserstoff durch eine vorausgehende Isomerisierung zur *trans,trans*-Form (IIIa) die Fähigkeit zur leichten Addition von Maleinsäure-anhydrid erlangen. Die Prüfung dieser Annahme durch den Versuch hatte ein eindeutiges

[3]) Vgl. A. **571**, 123 (1951).

Ergebnis. Nach dem Kochen mit Jod addiert der Kohlenwasserstoff Maleinsäure-anhydrid quantitativ und ergibt dabei das gleiche Addukt (X, A α) wie es auch aus dem „Ur-kohlenwasserstoff" direkt erhalten wird.

Die Frage, ob der Kohlenwasserstoff vor seiner Isomerisation zur *trans,trans*-Form (IIIa) die *cis,cis*- (IIIc) oder die *cis,trans*-Konfiguration (IIIb) besessen hat, ist durch seine genetischen Beziehungen zum *trans*-Crotonaldehyd im Sinne der zweiten Alternative entschieden.



IIIa IIIb IIIc

Einen lückenlosen Beweis für diese Zuordnung brachte die Untersuchung der Dien-Synthese dieses Kohlenwasserstoffes mit Maleinsäure-anhydrid, die sich bei erhöhten Temperaturen durchführen läßt. Von ihr wird weiter unten die Rede sein.

b) *Das trans,trans-1,4-Dimethyl-butadien* (IIIa)

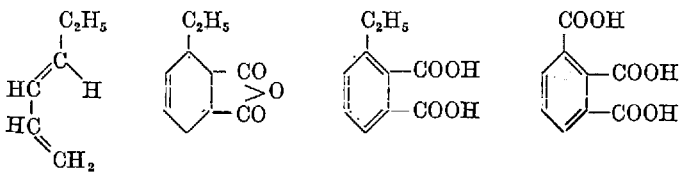
Der in Äther glatt mit Maleinsäure-anhydrid reagierende Anteil des „Ur-kohlenwasserstoffes" liefert ein Gemisch von zwei strukturverschiedenen Addukten. Der Hauptanteil ($^2/_3$ des Gesamtkristallisates) leitet sich vom *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien ab. Für ihn wird in den Absätzen II und III ein vollständiger Struktur- und Konfigurations-beweis erbracht werden, der zugleich die Natur des *trans-trans*-1,4-Dimethyl-butadiens eindeutig festlegt.

c) *1-Äthyl-butadien*

Neben den beiden isomeren 1,4-Dimethyl-butadienen IIIa und IIIb, die in annähernd gleicher Menge auftreten und zusammen etwa 80 Proc. des „Ur-kohlenwasserstoffes" ausmachen, ist darin noch ein dritter Bestandteil nachweisbar. Er reagiert gleichfalls schon in siedendem Äther mit Maleinsäure-anhydrid und kann aus dem „Roh-kristallisat", dessen Hauptanteil sich vom *trans,trans*-Dimethyl-butadien (IIIa) ableitet, abgetrennt werden. Er stellt das Addukt V von *trans*-1-Äthyl-butadien (IV) an Maleinsäure-anhydrid vor. Seine nähere Charakterisierung durch Hydrierung und Umlagerung ist im Versuchsteil angegeben. Wir begnügen uns hier

allein mit den Angaben, die dem Nachweis für seine Zugehörigkeit zur 1-Äthyl-butadien-Reihe dienen.

Die Dehydrierung des Adduktes V mit Schwefel führt zur 3-Äthyl-phthalsäure (VI), die sich mit Salpetersäure zur Hemimellithsäure (VII) oxydieren läßt.



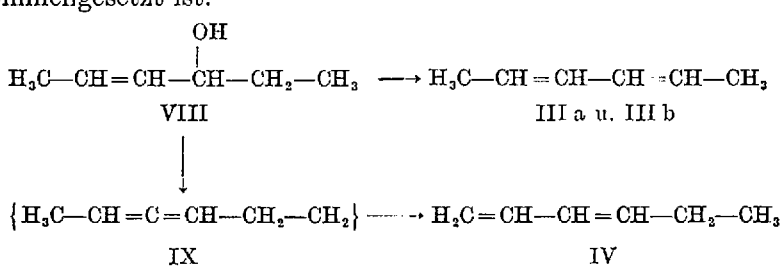
IV V VI VII

Die Addukte der mit IV isomeren 1,4-Dimethyl-butadiene (IIIa und IIIb) geben beim analogen Abbau die Mellophansäure (XII).

Ein zweiter Struktur-beweis für das 1-Äthyl-butadien beruht auf seiner Synthese aus Acrolein und n-Propyl-Mg-bromid. Sie führt, wie wir später zeigen werden, zu einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Äthyl-butadien[4]).

d) *Zusammenfassung und Verallgemeinerung*

Die Wasserabspaltung der nach Reif aus *trans*-Croton-aldehyd durch Grignard-Synthese erhaltenen Carbinole (II) geht im Falle VIII in drei Richtungen vor sich und führt mit etwa 80 Proc. Ausbeute zum 1,4-Dimethyl-butadien-typ, der zu etwa gleichen Teilen aus seiner *cis,trans*-(IIIb) und seiner *trans,trans*-Form (IIIa) zusammengesetzt ist.



Daneben tritt auch das 1-Äthyl-butadien (IV) unter den Dehydratations-produkten auf, soweit sich bis jetzt übersehen läßt, nur oder vornehmlich in seiner *trans*-Form. Wie seine Bildung zustande

[4]) Ausgehend von den oben mitgeteilten Erfahrungen, hat E. Kühle (Dipl.-Arbeit Köln 1950) die *cis*- und *trans*-Formen des 1-Äthyl-, 1-Isopropyl- und 1-tert.-Butyl-butadiens dargestellt und auf ihr Verhalten bei der Dien-Synthese geprüft. Die Veröffentlichung dieser Untersuchung ist in Vorbereitung.

kommt — ob über ein Allen-derivat (IX) oder durch eine Wasserabspaltung aus 1,4-Stellung des Carbinols (VIII) — bleibt eine noch zu untersuchende Frage.

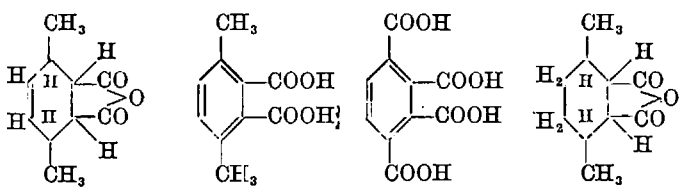
Dagegen haben wir uns bereits davon überzeugt, daß die hier an einem Paradigma aufgezeigten Verhältnisse verallgemeinerungsfähig sind, nicht allein durch die Variation der Komponente R′ in der Grignard-Verbindung, sondern auch durch einen Übergang vom Croton-aldehyd zum Acrolein oder zu dessen höheren Homologen.

Diese Erkenntnis versetzt uns jetzt in die Lage, stereoisomere Dien-Kohlenwasserstoffe in großer Zahl aufzubauen und unseren systematischen Untersuchungen über den Verlauf der Dien-Synthese dienstbar zu machen.

Daß sie darüber hinaus dazu beitragen wird, unsere Kenntnis über die Wasserabspaltung aus organischen Verbindungen zu mehren und zu vertiefen, bedarf keiner näheren Begründung. Sie werden auch in dieser Richtung von uns weitergeführt.

II. Die Konstitution der Addukte

Die Konstitution der beiden Addukte (X) von 1,4-Dimethylbutadien an Maleinsäure-anhydrid, sowohl das bei der Temperatur des siedenden Äthers entstehende der *trans,trans*-Form (IIIa), als auch dasjenige des *cis,trans*-isomeren Diens (IIIb), haben wir durch ihre Dehydrierung zur bekannten[5]) 3,6-Dimethyl-phthalsäure (XI) und deren Oxydation zur Mellophansäure (XII) festgelegt.



X XI XII XIII

Da beide Addukte die gleichen Abbauprodukte ergeben, müssen sie miteinander struktur-identisch sein. Die aus ihnen sehr leicht durch katalytische Hydrierung hervorgehenden gesättigten Verbindungen sind strukturell die Anhydride der 3,6-Dimethyl-cyclohexan-1,2-dicarbonsäure (XIII). Über die Art ihrer Isomerie berichtet das nachfolgende Kapitel.

III. Die konfigurativen Beziehungen

Die Abkömmlinge von Phthalsäuren des Typus X bzw. XIII können in sechs sterischen Formen auftreten, die in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind.

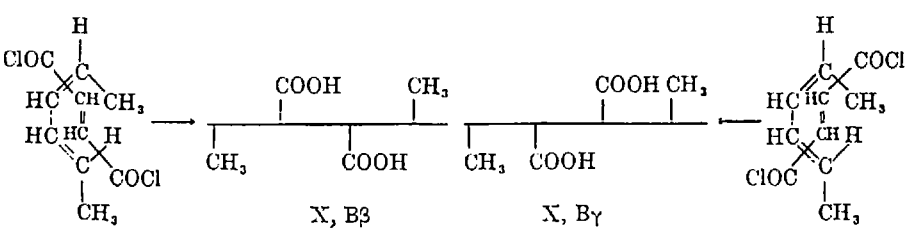
[5]) M. Freund, K. Fleischer, A. **411**, 23 (1916).

Tab. 1

	A-Reihe	B-Reihe	
Aα	CH_3 $COOH$ $COOH$ CH_3	CH_3 $COOH$ $COOH$ CH_3	Bα
Aβ	CH_3 $COOH$ CH_3 $COOH$	CH_3 $COOH$ $COOH$ CH_3	Bβ
Aγ	CH_3 CH_3 $COOH$ $COOH$	CH_3 $COOH$ $COOH$ CH_3	Bγ

1. *Die B-Reihe*

Die Diskussion der sterischen Beziehungen gestaltet sich im vorliegenden Falle besonders übersichtlich, da es gelungen ist, alle sechs Typen darzustellen und miteinander in Beziehung zu setzen. Wir schicken voraus, daß sich — die Gültigkeit der für Dien-Synthesen geltenden Gesetzmäßigkeiten auch hier angenommen — die Reihe A vom *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIa) und die Reihe B vom *cis,trans*-isomeren Dien-Kohlenwasserstoff (IIIb) ableiten. Die formale Unterscheidung der Grundtypen A und B voneinander ist dadurch ermöglicht, daß sich in A nur eine, dagegen in B zwei *trans*-Formen, während sich umgekehrt in A zwei und in B nur eine *cis*-Form finden. Im Experiment folgt die Zuordnung zu A oder B aus der Beobachtung, daß die Dien-Synthese von Fumarsäure in Form ihres Chlorides mit dem (mit Maleinsäureanhydrid schwerer reagierenden) *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIb) zu zwei 3,6-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-1,2-dicarbonsäuren (X, Bβ und X, Bγ) führt:



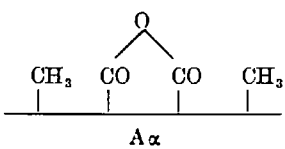
Bei der Dien-Synthese des gleichen *cis,trans*-Diens (IIIb) mit Maleinsäure-anhydrid entsteht nur ein Addukt, das von dem Addukt des *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadiens an Maleinsäure-anhydrid (X, Aα) verschieden ist. Ihm kann nur die Konfiguration Bα

zukommen, da es nach erfolgter Hydrierung bei der Umlagerung einer Carboxylgruppe nach A. v. Baeyer in die „*all-trans*"-Form (XIII, Bβ) übergeht.

2. *Die A-Reihe*

Eine Verknüpfung der Reihen A und B durch Alkali-schmelze, wie sie in den vorangehenden Arbeiten bei 1-Phenyl-substituierten Dienen durchgeführt werden konnte, ist hier erwartungsgemäß nicht möglich. Vielmehr führt die Behandlung der hydrierten „*all-cis*"-Form (XIII, Aα) mit geschmolzenem Alkali hier zu dem gleichen Resultat wie ihre Umlagerung nach v. Baeyer. In beiden Fällen beschränkt sich die Umlagerung auf die Carboxylgruppen, so daß mit der Entstehung der Form XIII, Aβ, der einzigen *trans*-Form der A-Reihe, die Isomerisation ihr Ende erreicht. Die Methyl-gruppen werden — abweichend von dem Verhalten der Phenyl-kerne — bei der Umlagerung mit schmelzendem Alkali nicht isomerisiert.

Daß die Dien-Synthese des *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadiens (IIIa) mit Maleinsäure-anhydrid ausschließlich zur „*all-cis*"-Form (X, Aα) führt, entspricht vollständig dem Verhalten anderer *trans,trans*-Diene, wie wir es in den vorangehenden Untersuchungen begründet haben. Hier wie dort läßt sich die „*all-cis*"-Form Aα in der Schmelze in eine „*Neo-cis*"-Form umlagern, der nur die Konfiguration Aγ zugesprochen werden kann. Sie ist bei der Dien-Synthese von *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIa) mit Maleinsäure-anhydrid (auch als Nebenprodukt) nicht beobachtet worden. Wir konstatieren mithin auch in diesem Fall die bemerkenswerte Umlagerungsrichtung, die von Aα, dem Ur-addukt, über die *trans*-Form Aβ zum *Neo-cis*-Isomeren Aγ fortstrebt.

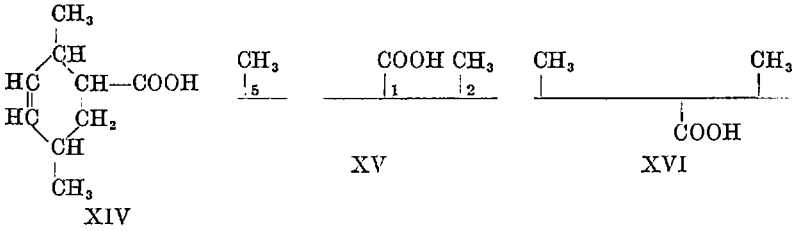


IV. Dien-Synthese mit Acrylsäure

Nachdem uns die Dien-Synthese Aufschluß über die Zusammensetzung des n-Hexadiens von Reif gebracht hatte, übertrugen wir unsere Versuche — in erster Linie aus sterischen Gründen — auf die Acrylsäure. Dabei schien es uns zweckmäßig, das n-Hexadiengemisch, bestehend aus etwa je 40 Proc. *trans,trans*-(IIIa) und *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIb) und etwa 20 Proc. *trans*-1-Äthyl-butadien (IV) durch Isomerisieren mit Jod sterisch zu vereinheitlichen. Unsere Versuche wurden daher mit einem Kohlenwasserstoff ausgeführt, der im wesentlichen (zu 80 Proc.) aus dem *trans,trans*-Dimethyl-butadien (IIIa) bestand.

Das Ergebnis entsprach unseren Erwartungen. Das Hauptprodukt der Addition an Acrylsäure ist die 2,5-Dimethyl-Δ^3-cyclohexen-1-carbonsäure (XIV), die sich in kristalliner Form isolieren ließ.

Wir konnten sie nach ihrer katalytischen Hydrierung zur 2,5-Dimethyl-cyclohexan-1-carbonsäure (XV) nach A. v. Baeyer mit HCl im Rohr, weniger glatt durch Behandlung ihres Methylesters mit Na-methylat, in eine *trans*-Form (XVI) überführen:



Sterisch entspricht der Additionsverlauf vollständig unseren älteren Erfahrungen[6]) beim *trans*-Piperylen. Danach sind die COOH-Gruppe an C_1 und die CH_3-Gruppe an C_2 *cis*-ständig zueinander.

Nach dem Prinzip von der Erhaltung der Dien-Konfiguration gilt das gleiche für die Lage der Methyl-gruppen an C_2 und C_5; d. h. das Addukt sowohl wie sein Hydrierungs-produkt sind „*all-cis*"-Formen (XV), während das Umlagerungs-produkt die *trans*-Form (XVI) vorstellt.

Der gleiche *trans*-Typus (XVI) tritt — wie üblich — bei der Addition als Nebenprodukt auf.

Das vom *trans*-1-Äthyl-butadien abgeleitete Addukt konnte wegen seiner geringen Menge nur als Anilid nachgewiesen werden.

Beschreibung der Versuche

Darstellung und Analyse des n-Hexadien-gemisches[2]) (IIIa, IIIb, IV)

Zu einer Lösung von 50 g Mg-spänen in 200 g Äthyl-bromid und 500 ccm Äther läßt man langsam unter Eiskühlung und mechanischem Rühren ein Gemisch von 110 g frisch destilliertem Crotonaldehyd und der gleichen Menge Äther zutropfen. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ansatz in einer Mischung von Eis und verd. Salzsäure hydrolysiert und aufgearbeitet. Bei der Destillation des Reaktions-produktes i. V. über eine Kolonne erhält man 102 g Hexen-2-ol-4 (VIII) vom Sdp. 52°/13 mm.

Die Wasserabspaltung aus dem Carbinol erfolgt durch Erhitzen mit der gleichen Menge von pulverisiertem K-bisulfat in einer Destillierapparatur mit zwischengeschalteter kurzer Kolonne. Bei einer Ölbad-temperatur von etwa 140—170° ist die Reaktion nach ungefähr $1^1/_2$ Stunden beendet. Den abdestillierten Kohlenwasserstoff trennt man im Scheidetrichter vom Reaktionswasser, schüttelt ihn mit Soda-lösung und destilliert ihn nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ zweimal über eine Kolonne. Sdp. 80—82°, Ausbeute 50 g aus 102 g Carbinol.

Der Kohlenwasserstoff wird unter Zusatz von Hydrochinon aufbewahrt.

[6]) K. Alder, W. Vogt l. c.

Addition von Maleinsäure-anhydrid

50 g n-Hexadien-gemisch, 60 g Maleinsäure-anhydrid und etwa 0,5 g Hydrochinon werden in 100 ccm Äther gelöst und unter Rückfluß 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Reaktion verläuft anfangs unter Selbsterwärmung, so daß die Lösung auch ohne äußere Heizung siedet. Nach der Umsetzung destilliert man den Äther und den nicht addierten Anteil des Kohlenwasserstoffes unter schwach vermindertem Druck ab. Es bleiben 92 g eines gelblichen Öls als Destillationsrückstand zurück. Aus ihm scheiden sich beim Stehenlassen das Addukt des *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadiens (IIIa), das $3^c,6^c$-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^c$-dicarbonsäure-anhydrid (X, Aα) in einer Ausbeute von etwa 30 Proc. d. Th. aus. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther bildet es lange farblose Nadeln vom Schmp. 93° [7]).

$C_{10}H_{12}O_3$ (180)	Ber.	C 66,7	H 6,7
	Gef.	» 67,0, 67,0	» 6,8, 6,8

Der Rest des Destillations-rückstandes erstarrt erst nach längerem Stehen im Eisschrank zu einer harten Masse vom Schmp. 35—40°. Sie besteht aus dem oben beschriebenen Addukt und aus dem Anlagerungsprodukt (V) von Maleinsäure-anhydrid an 1-Äthyl-butadien (IV) (s. weiteres unten S. 149).

Der unter den oben beschriebenen Bedingungen nicht addierbare Anteil des Kohlenwasserstoffes, der hauptsächlich aus *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIb) besteht, wird vom Äther durch Destillation über eine Kolonne getrennt. Auf diese Weise erhält man 12 g fast reines *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien vom Sdp. 80—82°. Der Geruch dieses Kohlenwasserstoffes ist von dem des Gemisches nicht zu unterscheiden.

Die Addition des 1,4-Dimethyl-butadiens in Benzol, die unter starker Selbsterwärmung bis zum Siedepunkt vonstatten geht, führt zu ungefähr den gleichen Mengenverhältnissen sowohl an Additionsprodukten als auch an reaktionsträgem Kohlenwasserstoff.

Versuche mit 1,4-Dimethyl-butadien

A-Reihe

$3^c,6^c$-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^c$-dicarbonsäure-anhydrid (X, Aα)

Zur Überführung in die freie Säure behandelt man das Addukt-anhydrid bis zur völligen Lösung mit heißer Soda-lösung. Die durch Ansäuern und Ausäthern der Flüssigkeit gewonnene Säure schmilzt bei 172° und kristallisiert aus Essigester in flachen Prismen.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198)	Ber.	C 60,6	H 7,1
	Gef.	» 60,8, 60,9	» 7,0, 7,1

Dehydrierung. 1,8 g des Adduktes X, Aα werden mit 1,3 g Schwefel 45 Minuten auf 230—240° erhitzt. Das Dehydrierungs-produkt sublimiert man i. V., löst es in warmer Soda-lösung und versetzt diese bei Raum-temperatur bis zur Sättigung mit K-permanganat-lösung. Die durch Aufarbeiten gewonnene Substanz, meist ein Gemisch von 3,6-Dimethyl-benzol-1,2-dicarbonsäure (XI) und ihrem Anhydrid, wird durch kurzes Aufschmelzen vollständig anhydrisiert, Schmp. 143° (aus Essigester-Petroläther).

$C_{10}H_8O_3$ (176)	Ber.	C 68,2	H 4,5
	Gef.	» 68,2, 68,3	» 4,6, 4,5

[7]) O. Diels, K. Alder, A. 470, 102 (1929).

Oxydation[5]). Man erhitzt 0,3 g 3,6-Dimethyl-benzol-1,2-dicarbonsäure-anhydrid mit 1 ccm Salpetersäure (d = 1,4) 16 Stunden lang im Rohr auf 140°. Beim Erkalten des Rohres kristallisiert die Mellophan-säure (XII) aus. Schmp. 239—240°.

Der mit Diazomethan hergestellte Tetramethylester der Mellophan-säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 128—129°[8]).

$C_{14}H_{14}O_8$ (310)	Ber.	C 54,2	H 4,5
	Gef.	» 54,0, 54,1	» 4,7, 4,8

Hydrierung. 6,7 g des Adduktes X, Aα nehmen bei der Hydrierung in Eisessig-Lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator im Laufe von 2 Stunden etwa 850 ccm Wasserstoff auf. Nach dem Abdampfen des Eisessigs i. V. liegt das $3^c,6^c$-Dimethyl-cyclohexan-$1^c,2^c$-dicarbonsäure-anhydrid (XIII) als Öl vor. Es erstarrt nach einiger Zeit zu einer Kristallmasse, die nach dem Umkristallisieren aus Petrol-äther bei 42° schmilzt.

Freie Säure. Man löst das hydrierte Anhydrid in heißer Soda-lösung auf und säuert die Lösung mit verd. Salzsäure an. Die ausfallende Dicarbonsäure kristallisiert aus Essigester in Rhomben vom Schmp. 198° (u. Z.).

$C_{10}H_{16}O_4$ (200)	Ber.	C 60,0	H 8,0
	Gef.	» 60,4, 60,4	» 8,0, 8,0

$3^c,6^c$-Dimethyl-cyclohexan-$1^c,2^t$-dicarbonsäure (XIII, Aβ)

Eine Probe der Säure XIII, Aα wird mit der dreifachen Menge rauchender Salzsäure im Rohr 5 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man den Rohrinhalt mit etwas Wasser und saugt das auskristallisierte Umlagerungsprodukt ab. Es kristallisiert aus Essigester in Prismen vom Schmp. 205—206° (u. Z.) Das Gemisch mit der „*all-cis*"-Säure vom Schmp. 198° zeigt eine starke Depression.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200)	Ber.	C 60,0	H 8,0
	Gef.	» 60,0	» 8,0

Die gleiche *trans*-Säure XIII, Aβ, wenn auch mit einer geringen Menge *all-cis*-Säure verunreinigt, erhält man durch 5 Stunden langes Erhitzen des Esters der *all-cis*-Säure mit Na-äthylat unter Rückfluß. Ebenso entsteht die *trans*-Säure bei 5 Minuten langem Schmelzen der *cis*-Säure mit der 10-fachen Menge Ätzkali unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser[9]).

Anhydrid. Man erhitzt eine kleine Menge der *trans*-Säure mit der 10-fachen Menge Acetylchlorid $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Das nach dem Abdestillieren des Acetylchlorids i. V. zurückbleibende Anhydrid wird aus Äther umkristallisiert. Längliche Prismen vom Schmp. 72°. Beim Auflösen des Anhydrids in heißer Sodalösung erhält man die *trans*-Säure vom Schmp. 205—206° unverändert zurück.

$3^c,6^c$-Dimethyl-cyclohexan-$1^t,2^t$-dicarbonsäure (XIII, Aγ)

2 g der $3^c,6^c$-Dimethyl-cyclohexan-$1^c,2^c$-dicarbonsäure (XIII, Aα) werden in einem Reagenzglas 4 Stunden im Ölbad auf 220—240° erhitzt, wobei Wasserabspaltung eintritt. Nach dem Abkühlen bleibt die Schmelze ölig. Man löst sie unter Erwärmen in Soda-lösung, fällt die Säure mit verd. Salzsäure aus und saugt sie ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Acetonitril schmilzt die Aγ-Säure bei 147°. Sie kristallisiert in feinen wolligen Nadeln und gibt im Gemisch

[8]) H. Bamford, J. L. Simonsen, Soc. 1910, 1909.
[9]) s. R. Stoermer, F. Bachér, B. 55, 1875 (1922).

mit jeder der beiden stereoisomeren Dicarbonsäuren, XIII, Aα und XIII, Aβ starke Depressionen.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200) Ber. C 60,0 H 8,0
Gef. » 60,0, 60,0 » 8,0, 8,0

Das aus der gereinigten Dicarbonsäure durch Erhitzen mit Acetylchlorid dargestellte Anhydrid bleibt auch nach längerem Stehen in der Kälte ölig. Durch kurzes Erhitzen mit Soda-lösung erhält man die Dicarbonsäure vom Schmp. 147° unverändert zurück.

Umlagerung XIII, Aγ → XIII, Aβ. Eine Probe der Dicarbonsäure XIII, Aγ wird mit der 5-fachen Menge rauchender Salzsäure im Rohr 5 Stunden lang auf 180° erhitzt. Das beim Erkalten des Rohres auskristallisierende Umlagerungsprodukt schmilzt nach dem Abpressen auf Ton bei 204° und ist, wie die Mischprobe zeigt, mit der Dicarbonsäure XIII, Aβ vom Schmp. 205—206° identisch.

B-Reihe

cis,trans-1,4-Dimethyl-butadien (IIIb)

Umlagerung zu *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIa). Ein Gemisch von 50 ccm Benzol und 23 g des Kohlenwasserstoffs IIIb wird unter Zusatz einer Spur Hydrochinon und etwa 0,1 g Jod 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt[10]). Danach schüttelt man das Jod mit Na-bisulfit-lösung aus, wäscht die Benzol-phase mit Wasser, trocknet sie mit Ca-chlorid und unterwirft sie der Destillation. Das Destillat wird mit 10 g Maleinsäure-anhydrid und einer Spur Hydrochinon versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sofort eine Reaktion unter Selbsterhitzung bis zum Siedepunkt einsetzt. Nach Beendigung der Reaktion destilliert man die leichtflüchtigen Bestandteile i. V. ab. Dabei bleiben 18 g eines Öles zurück, das bald zu einer aus langen Nadeln bestehenden Kristallmasse erstarrt. Hiervon schmelzen 13 g in rohem Zustande bei 90° und nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther bei 93°. Sie sind, wie die Mischprobe zeigt, mit dem $3^c,6^c$-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^c$-dicarbonsäure-anhydrid (X, Aα) identisch.

Addition von *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien an Maleinsäure-anhydrid

Man erhitzt 1,8 g *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien, 2 g Maleinsäure-anhydrid und 3 ccm Benzol unter Zusatz einer geringen Menge Hydrochinon im Rohr 15 Stunden auf 150°. Der bräunliche, schwach viskose Rohrinhalt wird durch Abdestillieren i. V. vom Benzol befreit. Es bleiben 3,6 g Öl zurück, das man in warmer Soda-lösung aufnimmt. Die durch Behandeln mit Tierkohle gereinigte Lösung wird angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Durch Aufarbeiten der ätherischen Lösung gewinnt man 1,2 g rohe $3^c,6^t$-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^c$-dicarbonsäure (X, Bα), die nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äther und Petroläther in nicht ganz reinem Zustande bei 126° schmilzt. Sie besteht aus gedrungenen Kristallen von beträchtlicher Löslichkeit und ist schlecht zu reinigen.

Dehydrierung. 350 mg der Säure X, Bα werden in einem Reagenzglas zum Zwecke der Wasserabspaltung kurze Zeit über den Schmp. erhitzt, sodann mit 120 mg Schwefel versetzt und im Ölbad 45 Minuten lang auf 240—260° erhitzt. Man arbeitet den Ansatz durch Sublimieren des Dehydrierungsproduktes i. V., Aufnehmen in Soda-lösung und Sättigen der letzteren mit K-permanganatlösung

[10]) s. R. L. Frank, R. O. Emmick, R. S. Johnson, Am. Soc. 69, 2315 (1947).

lösung auf. Dadurch werden 150 mg einer kristallinen Säure erhalten, die durch Aufschmelzen ins Anhydrid verwandelt wird. Dieses Anhydrid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 143° und gibt im Gemisch mit dem 3,6-Dimethyl-benzol-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (XI) vom Schmp. 143° keine Depression.

$C_{10}H_8O_3$ (176) Ber. C 68,1 H 4,5
Gef. » 68,3 » 4,6

Bei der Hydrierung von 0,5 g der Säure X, Bα in Essigester-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator werden im Laufe von 10 Minuten etwa 60 ccm Wasserstoff verbraucht. Die $3^c,6^t$-Dimethyl-cyclohexan-$1^c,2^c$-dicarbonsäure (XIII, Bα) kristallisiert aus wenig Acetonitril in Würfeln vom Schmp. 134°. Sie ist in organischen Lösungsmitteln, desgleichen in warmem Wasser verhältnismäßig leicht löslich.

Im Gemisch mit den isomeren Säuren XIII, Aα vom Schmp. 193°, XIII, Aβ vom Schmp. 205—206° und XIII, Aγ vom Schmp. 147° zeigt das neue Isomere durchweg starke Schmelzpunkts-Depressionen.

Umlagerung zu $3^c,6^t$-Dimethyl-cyclohexan-$1^c,2^t$-dicarbonsäure (XIII, Bβ)

0,4 g Dicarbonsäure XIII, Bα werden mit 4 ccm rauchender Salzsäure 5 Stunden im Rohr auf 180° erhitzt. Den Rohrinhalt, aus dem das Umlagerungsprodukt teilweise auskristallisiert ist, verdünnt man mit etwas Wasser und schüttelt ihn mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit Na-sulfat getrocknet, eingeengt und zur Kristallisation mit etwas Petroläther versetzt. Die umgelagerte Säure (XIII, Bβ) kristallisiert daraus in länglichen Prismen vom Schmp. 183°. Das neue „*all-trans*"-Isomere zeigt im Gemisch mit allen bisher beschriebenen Formen starke Schmelzpunkts-Depressionen.

Addition von *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien an Fumarsäure-dichlorid

4 g *cis,trans*-1,4-Dimethyl-butadien (IIIb) und 7,5 g frisch destilliertes Fumarsäure-dichlorid werden im Rohr 48 Stunden auf 110° erhitzt. Man verdünnt den Rohrinhalt mit Aceton und hydrolysiert ihn unter mechanischem Rühren in warmer Soda-lösung. Nach dem Abkühlen wird die Lösung zur Reinigung mit Äther ausgeschüttelt, angesäuert und darauf mit Äther ausgezogen. Die mit Na-sulfat getrocknete und mit Tierkohle gereinigte ätherische Lösung engt man bis zur öligen Konsistenz ein. Nach kurzer Zeit scheiden sich zuerst 0,4 g feinkristalline Fumarsäure ab (Schmp. 286°). Der ölige Rest erstarrt beim Anreiben. Durch Abpressen auf Ton gewinnt man 5 g eines rohen Kristallisats, das zur weiteren Reinigung aus Benzol umkristallisiert wird. Dabei erhält man als schwerer löslichen Anteil 250 mg der in feinen Prismen kristallisierenden $3^c,6^t$-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-$1^t,2^c$-dicarbonsäure (X, Bγ), die in nicht völlig reinem Zustande bei 216° schmilzt. Von einer besseren Reinigung auf dieser Stufe wurde der geringen Substanzmenge wegen abgesehen.

Der mengenmäßig überwiegende, leichter lösliche Anteil des Hydrolysenproduktes schmilzt nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin bei 160°. Dieser in Nadeln kristallisierende Stoff stellt die $3^c,6^t$-Dimethyl-Δ^4-cyclohexen-$1^c,2^t$-dicarbonsäure (X, Bβ) dar.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198) Ber. C 60,6 H 7,1
Gef. » 60,5 » 7,1

Hydrierung von X, Bγ. Eine Probe der Säure vom Schmp. 216° wird in Essigester gelöst und unter Zusatz einer kleinen Menge Pt-dioxyd einige Stunden

in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Das Hydrierungs-produkt kristallisiert aus Acetonitril in Prismen vom Schmp. 197° und stellt die 3c,6t-Dimethyl-cyclohexan-1t,2c-dicarbonsäure (XIII, Bγ) dar. Diese zeigt im Gemisch mit allen hydrierten Säuren der A- und B-Reihe starke Schmelzpunkts-Depressionen.

Umlagerung. 100 mg der Säure XIII, Bγ werden unter Rühren mit 1 g Ätzkali und 2 Tropfen Wasser verschmolzen. Nach 5 Min. langem Erhitzen läßt man die Schmelze erkalten, löst sie in Wasser und arbeitet die Lösung auf. Die daraus erhaltene Säure kristallisiert aus Petroläther in länglichen Prismen vom Schmp. 183° und läßt sich durch die Mischprobe als 3c,6t-Dimethyl-cyclohexan-1c,2t-dicarbonsäure (XIII, Bβ) identifizieren.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200) Ber. C 60,0 H 8,0
Gef. » 60,0 » 8,0

Ein Umlagerungsversuch durch Erhitzen von XIII, Bγ mit der 20-fachen Menge hochkonzentrierter Salzsäure während 5 Stunden auf 180° ergibt zur Hauptsache Ausgangsmaterial. Lediglich der Schmp. fällt von 197° auf etwa 189° ab.

Die Dehydrierung der Säure X, Bβ mit Schwefel wird nach dem gleichen Verfahren durchgeführt wie diejenige von (X, Aα) und (X, Bα) s. oben. Sie führt wie dort zum 3,6-Dimethyl-benzol-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (XI) vom Schmp. 142°.

Bei der Hydrierung von 250 mg der Säure (X, Bβ) vom Schmp. 160° in Essigester-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator wird im Laufe von 2 Stunden die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Das Hydrierungs-produkt kristallisiert aus Acetonitril in länglichen Prismen vom Schmp. 183° und ist mit den oben beschriebenen Präparaten von 3c,6t-Dimethyl-cyclohexan-1c,2t-dicarbonsäure (XIII, Bβ) identisch.

Versuche mit 1-Äthyl-butadien

Der bei der Addition des n-Hexadien-gemisches an Maleinsäure-anhydrid anfallende tief-schmelzende (35—40°) Anteil (s. S. 145) wird unter Erwärmen in Soda-lösung aufgenommen, zur Reinigung mit Tierkohle behandelt, filtriert und angesäuert. Es fallen dabei 3 g einer kristallinen Säure aus, die nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 176° unter Schäumen schmilzt. Sie ergibt im Gemisch mit der 3c,6c-Dimethyl-Δ4cyclohexen-1c,2c-dicarbonsäure (X, Aα) vom Schmp. 172° eine Depression auf etwa 145° und ist, wie die Mischprobe mit der Addukt-säure aus *trans*-1-Äthyl-butadien und Maleinsäure-anhydrid (s. S. 150) zeigt, mit 3c-Äthyl-Δ4-cyclohexen-1c,2c-dicarbonsäure (entspr. V) identisch.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198) Ber. C 60,6 H 7,1
Gef. » 60,7, 60,6 » 7,1, 7,1

Die restliche, mit Äther aus der wäßrigen Phase extrahierbare Säure schmilzt in rohem Zustande bei etwa 150°. Durch Überführung der Säure in ihr Anhydrid mit Hilfe von Acetylchlorid, Abtrennen des aus 3c,6c-Dimethyl-Δ4-cyclohexen-1c,2c-dicarbonsäure-anhydrid (X, Aα) vom Schmp. 93° bestehenden kristallinen Anteils und durch eine nochmalige Umwandlung in die freien Säuren ist es möglich, die extrahierte Substanz weitgehend in 3c,6c-Dimethyl-Δ4-cyclohexen-1c,2c-dicarbonsäure und 3c-Äthyl-Δ4-cyclohexen-1c,2c-dicarbonsäure zu zerlegen. Eine dritte Addukt-säure ist nicht aufzufinden.

Anhydrid (V). Eine kleine Menge der 3c-Äthyl-Δ4-cyclohexen-1c,2c-dicarbonsäure wird mit einer überschüssigen Menge Acetylchlorid 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Den nach dem Abdestillieren i. V. verbleibenden Rückstand löst man in einem Gemisch von Äther und Petroläther und überläßt ihn der Kristallisation. Schmp. 52°.

Dehydrierung. Das Anhydrid vom Schmp. 52° ergibt bei der Dehydrierung mit Schwefel die 3-Äthyl-benzol-1,2-dicarbonsäure (VI) vom Schmp. 170°. Einzelheiten in der Durchführung des Versuches siehe weiter unten S. 151.

Oxydation. Man erhitzt 0,1 g 3-Äthyl-benzol-1,2-dicarbonsäure mit 0,35 ccm Salpetersäure (d = 1,4) im Rohr 16 Stunden auf 140°. Die Hemimellithsäure, die beim Abkühlen des Rohres bereits ausfällt, wird aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 189—190°[11]). Mit Diazomethan geht die Säure in ihren Trimethylester[12]) über, der in Übereinstimmung mit der Literatur bei 101° schmilzt.

$C_{12}H_{12}O_6$ (252) Ber. C 57,1 H 4,8
Gef. » 57,3, 57,3 » 4,8, 4,8

Katalytische Hydrierung. 0,55 g 3^c-Äthyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^c-dicarbonsäure nehmen bei der Hydrierung in Eisessig-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator in $1^1/_2$ Stunden die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff auf. Das Hydrierungs-produkt schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 119°.

Das mit Acetylchlorid hergestellte Anhydrid ist ölig. Es erstarrt auch bei längerem Stehenlassen im Eisschrank nicht.

Umlagerung. Der mit Diazomethan hergestellte ölige Dimethylester wird 5 Stunden lang mit Na-äthylat-lösung zum Sieden erhitzt. Die 3^c-Äthyl-cyclohexan-1^c,2^t-dicarbonsäure schmilzt in reinem Zustande bei 175—176° und gibt mit der 3^c-Äthyl-cyclohexan-1^c,2^c-dicarbonsäure (Schmp. 119°) eine starke Schmelzpunkts-Depression.

trans-Anhydrid. Beim Kochen mit Acetylchlorid gibt die umgelagerte Säure ein Anhydrid, das aus Petroläther in Blättchen kristallisiert und bei 75° schmilzt. Durch Behandeln mit Soda-lösung läßt sich das Anhydrid in die Dicarbonsäure zurückverwandeln.

Darstellung von *cis*- und *trans*-1-Äthyl-butadien (IV)

Das 1-Äthyl-butadien wird nach einer Methode gewonnen, die der Darstellung des 1,4-Dimethyl-butadiens nachgebildet ist. Man setzt eine Grignard-lösung aus $1^1/_4$ Mol Magnesium, $1^1/_4$ Mol n-Propyl-bromid und 320 ccm Äther unter Eiskühlung und mechanischem Rühren mit 65 g Acrolein um, das mit der gleichen Menge Äther verdünnt ist. Die Hydrolyse erfolgt durch Eintragen in ein Gemisch von Eis und verd. Salzsäure. Beim Aufarbeiten erhält man 41 g Hexen-1-ol-3 vom Sdp. 79—82°/100 mm.

Die Wasserabspaltung geht beim Hexen-1-ol-3 etwas langsamer vor sich als beim Hexen-2-ol-4 (VIII). Sie wird in einer Destillierapparatur durch 2 Stunden langes Erhitzen des Carbinols mit der dreifachen Menge K-bisulfat bei einer Badtemperatur von 160—190° ausgeführt. Man erhält aus 41 g Carbinol 12 g 1-Äthyl-butadien vom Sdp. 74—76°. Wie die nachfolgenden Versuche erkennen lassen, ist das Präparat sterisch nicht einheitlich. Es besteht zum größeren Teil aus der *trans*-, zum kleineren aus der *cis*-Form.

1-Äthyl-butadien und Maleinsäure-anhydrid

6 g 1-Äthyl-butadien und 7,5 g Maleinsäure-anhydrid werden unter Zusatz einer geringen Menge Hydrochinon in 10 ccm Benzol gelöst und im Wasserbade schwach erwärmt. Dabei setzt die Reaktion unter Selbsterwärmung bis zum Siedepunkt des Gemisches ein. Nach Beendigung der Reaktion läßt man die Lösung noch einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen und destilliert danach die tiefsiedenden Bestandteile i. V. von dem siedenden Wasserbade ab. Im

[11]) A. v. Baeyer, V. Villiger, B. 32, 2437 (1899).
[12]) C. Graebe, M. Leonhardt, A. 290, 227 (1897).

Destillierkolben bleiben 11 g rohes Additionsprodukt als Öl zurück. Der nicht umgesetzte Anteil des Kohlenwasserstoffes, der aus seiner *cis*-Form[13]) besteht, befindet sich im benzolischen Destillat.

Hydrolyse. Man löst 11 g des erhaltenen Öls in heißer Soda-lösung auf und fällt die 3^c-Äthyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^c-dicarbonsäure (entspr. V) mit Salzsäure aus. Die Säure wird nach dem Trocknen aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 7,8 g, Schmp. 176° (u. Z.).

Anhydrid (V). 0,2 g der Dicarbonsäure werden mit der 10-fachen Menge Acetylchlorid 30 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Das beim Abdestillieren des Acetylchlorids i. V. zunächst ölig zurückbleibende Anhydrid (V) erstarrt beim Trocknen i. V. über Ätzkali zu einer Kristallmasse vom Schmp. 52°.

Dehydrierung. 2 g der Säure (entspr. V) werden in einem kleinen Rundkolben durch kurzes Schmelzen in das Anhydrid überführt, mit 1,3 g Schwefel vermischt und im Ölbad 45 Min. auf 250—260° erhitzt. Bei der Destillation i. V. gehen 0,5 g 3-Äthyl-benzol-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (VI) über, das aus Äther in Form länglicher Blättchen kristallisiert und bei 98° schmilzt.

$C_{10}H_8O_3$ (176)	Ber.	C 68,1	H 4,5
	Gef.	» 68,3	» 4,6

Die freie Dicarbonsäure ist identisch mit der oben S. 150 beschriebenen Verbindung. Die Oxydation mit Salpetersäure im Rohr ergibt auch hier die Hemimellithsäure (VII).

cis-1-Äthyl-butadien

Umlagerung zu *trans*-1-Äthyl-butadien. Das aus *cis*-1-Äthyl-butadien und Benzol bestehende Destillat des Maleinsäure-anhydrid-Ansatzes (etwa 2,5 g der *cis*-Verbindung enthaltend) wird unter Zusatz von etwa 50 mg Jod und einer Spur Hydrochinon eine Stunde lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man schüttelt die Benzol-lösung mit Bisulfit-lösung und Wasser, trocknet und destilliert sie. Nachdem zum Destillat 2 g Maleinsäure-anhydrid und eine Spur Hydrochinon zugesetzt worden sind, läßt sich durch Erwärmen des Gemisches im Wasserbade erneut eine unter Selbsterhitzung verlaufende Reaktion auslösen. Beim Abdestillieren der leichtflüchtigen Bestandteile des Reaktions-gemisches i. V. bleiben 3,3 g des öligen Addukt-anhydrides zurück, aus dem man durch Erhitzen mit Soda-lösung und Ansäuern 3,1 g Säure gewinnt. Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 176° und erweist sich bei der Mischprobe als identisch mit der bereits beschriebenen 3^c-Äthyl-Δ^4-cyclohexen-1^c,2^c-dicarbonsäure (entspr. V).

Versuche mit Acrylsäure

trans,trans-1,4-Dimethyl-butadien und Acrylsäure

9 g des nach S. 144 hergestellten Kohlenwasserstoffs werden 1 Stunde lang mit einer geringen Menge Jod zum Sieden erhitzt und anschließend in der oben S. 147 beschriebenen Weise aufgearbeitet. Durch diese Behandlung wird der *cis,trans*-Anteil (IIIb) des Kohlenwasserstoffes zur *trans,trans*-Form (IIIa) isomerisiert. Das auf diese Weise vereinheitlichte Präparat enthält jetzt 80 Proc. *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien. Der Rest besteht aus *trans*-1-Äthyl-butadien.

Es wird mit 8 g Acrylsäure und etwas Hydrochinon 8 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Bereits während der Destillation des öligen Rohrinhaltes i. V., bei der 12 g Addukt vom Sdp. 142—143°/12 mm übergehen, scheidet sich aus dem Destillat die 2^c,5^c-Dimethyl-Δ^3-cyclohexen-1^c-carbonsäure (XIV) in

[13]) Die Anlagerung des *cis*-1-Äthyl-butadiens an Maleinsäure-anhydrid liefert erwartungsgemäß ein Addukt, das von demjenigen der *trans*-Form verschieden ist (E. Kühle, Dipl.-Arbeit Köln 1950).

kristalliner Form aus. Durch Abpressen auf Ton befreit man sie vom Öl. Auf diese Weise werden 6,3 g der rohen kristallinen Säure erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Ligroin Nadeln vom Schmp. 119° bildet.

$C_9H_{14}O_2$ (154)	Ber.	C 70,1	H 9,1
	Gef.	» 69,8, 69,9	» 9,0, 9,1

Hydrierung. 3,5 g $2^c,5^c$-Dimethyl-Δ^3-cyclohexen-1^c-carbonsäure verbrauchen bei der Hydrierung in Essigester-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator im Laufe von 2 Stunden die für 1 Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff. Die $2^c,5^c$-Dimethyl-cyclohexan-1^c-carbonsäure (XV) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus wenig Acetonitril bei 75°.

Anilid. Das nach der Methode von D. V. N. Hardy[14]) hergestellte Anilid kristallisiert aus Methanol in schönen Nadeln vom Schmp. 136°.

$C_{15}H_{21}ON$ (231)	Ber.	C 77,9	H 9,1
	Gef.	» 78,3, 78,2	» 9,0, 8,9

Umlagerung zur $2^c,5^c$-Dimetyhl-cyclohexan-1^t-carbonsäure (XVI)

0,8 g $2^c,5^c$-Dimethyl-cyclohexan-1^c-carbonsäure werden mit 8 cm rauchender Salzsäure im Rohr 5 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser äthert man den Rohrinhalt aus. Das dabei gewonnene Öl scheidet beim Stehen im Eisschrank 0,1 g Ausgangsmaterial ab. Der ölige Rest wird in das Anilid überführt, das nach mehrmaligem Umkristallisieren zuerst aus Acetonitril, anschließend aus Methanol Nadeln vom Schmp. 146° bildet. Es ergibt im Gemisch mit dem $2^c,5^c$-Dimethyl-cyclohexan-1^c-carbonsäure-anilid vom Schmp. 136° eine Schmelzpunkts-Depression auf etwa 112°.

$C_{15}H_{21}ON$ (231)	Ber.	C 77,9	H 9,1
	Gef.	» 78,1, 78,1	» 9,4, 9,0

Im Vergleich mit der Umlagerung nach A. v. Baeyer ist in diesem Falle die Umlagerung mit Na-methylat weit weniger wirksam. Nach 15 Stunden langem Erhitzen des aus 0,8 g $2^c,5^c$-Dimethyl-cyclohexan-1^c-carbonsäure mit Diazomethan hergestellten öligen Methylesters mit der 15-fachen Menge 10-proc. Na-methylat-lösung erhält man 0,5 g nicht umgelagerte Säure zurück.

Eine ähnliche Resistenz gegen Na-alkoholat zeigt auch der $2^c,5^c$-Dimethyl-Δ^3-cyclohexen-1^c-carbonsäure-methylester.

Die Tonplatten, die den öligen Anteil des Adduktes aus *trans,trans*-1,4-Dimethyl-butadien und Acrylsäure enthalten, werden im Mörser zertrümmert und mit Äther extrahiert. Beim Abdampfen des Äthers bleiben 4,2 g Öl zurück.

Hydrierung. 4,2 g Öl nehmen bei der Hydrierung in Essigester-lösung mit Pt-dioxyd als Katalysator im Laufe von 8 Stunden etwa 600 ccm Wasserstoff auf. Die Aufarbeitung ergibt ebenfalls ein Öl.

Anilid. Das Anilid der hydrierten Säure schmilzt in rohem Zustande bei 130°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril gewinnt man eine in Nadeln kristallisierende Spitzenfraktion vom Schmp. 145°, die sich bei der Mischprobe als identisch erweist mit $2^c,5^c$-Dimethyl-cyclohexan-1^t-carbonsäure-anilid vom Schmp. 146°.

Zuweilen läßt sich aus den Nachfraktionen dieses Anilids auch das zur Reihe des 1-Äthyl-butadien-Adduktes gehörende Anilid vom Schmp. 148° isolieren.

[14]) Soc. 1936, 398.

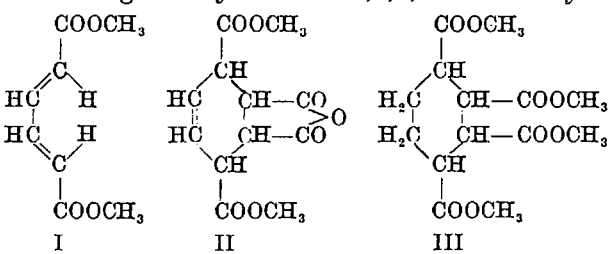
Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen[1]).

Vergleich der Additionen von *trans,trans*-Muconsäure-dimethylester und von $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien an Maleinsäure-anhydrid

Von *Kurt Alder* und *Hannfried Vagt*

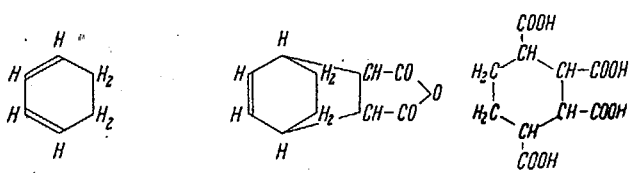
Der nachfolgende Beitrag zur Kenntnis des Verlaufs von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen unterscheidet sich von seinen Vorgängern dadurch, daß er direkt auf den wohlbekannten Fall eines cyclischen Diens zurückgeführt werden kann. Die Voraussetzungen für eine solche Verknüpfung sind im allgemeinen selten gegeben. In idealer Weise erfüllt, finden sie sich bei den Dien-Synthesen von *trans,trans*-Muconsäure-dimethylester (I) und von $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien (IV) mit Maleinsäure-anhydrid. Beide Reaktionen verlaufen glatt und führen, richtig geleitet, zu sterisch einheitlichen Addukten.

Im Fall des *trans,trans*-Muconsäure-dimethylesters (I) gibt das Addukt II bei der katalytischen Hydrierung und der nachfolgenden totalen Veresterung den Cyclohexan-1,2,3,4-tetramethylester (III):



I II III

Zu dem gleichen Ester (III) gelangt man vom $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien (IV) aus, wenn man dessen seit langem[2]) bekanntes Addukt an Maleinsäureanhydrid, das in seiner Konstitution festliegende 3,6-Endoäthylen-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (V) zur Cyclohexan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (VI) oxydiert und diese anschließend verestert.



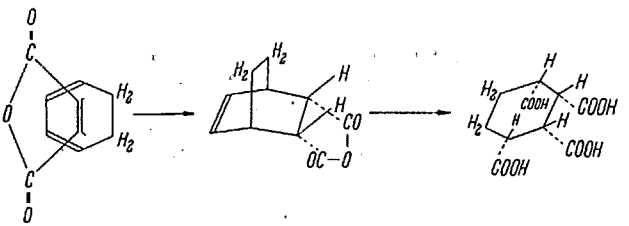
IV V VI

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXXIV. Mitt. — XXXIII. Mitt. A. **571**. 137 (1951). — Diss. H. Vagt, Köln 1946.

[2]) O. Diels, K. Alder, A. **460**, 115 (1928).

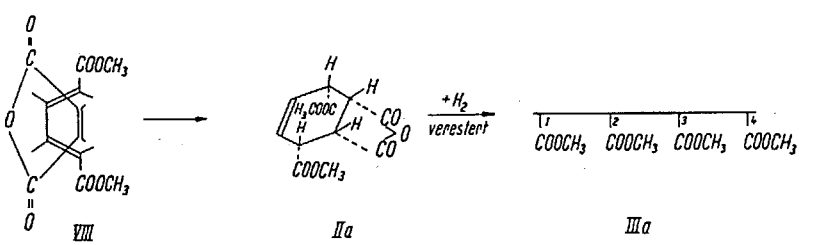
Die Identität der auf beiden Wegen erhaltenen Ester läßt entscheidende Schlüsse zu, wenn man die Vorgänge aus dem strukturellen Schema in das Sterische übersetzt.

Für das Addukt aus $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien und Maleinsäure-anhydrid (V) liegt die sterische *endo*-Konfiguration Va eindeutig fest[3]). Das Gleiche gilt demzufolge für sein Oxydationsprodukt, da bei der Sprengung der Doppelbindung in Va ein Asymmetrie-zentrum weder berührt noch neu geschaffen wird. Die Cyclohexan-1,2,3,4-tetracarbonsäure stellt mithin die *cis,cis,cis,cis*-Form (VIa) vor.



VII Va VIa

Der von uns verwendete Muconsäure-dimethylester hat die *trans,trans*-Konfiguration[4]) (I). Seine Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid kann dann und nur dann zu einem mit VIa identischen sterischen Typus führen, wenn sie aus einer Orientierung der Partner mit „maximaler Häufung" ihrer Doppelbindungen (VIII) heraus vor sich geht. Die katalytische Hydrierung und die Veresterung des Adduktes IIa erfolgen ohne Konfigurationswechsel.



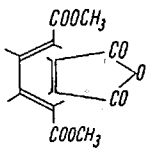
VIII IIa IIIa

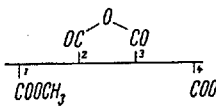
Ein Vergleich der beiden Orientierungs-komplexe (VII) aus $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien und (VIII) aus *trans,trans*-Muconsäure-dimethylester läßt die Parallele im Ablauf der beiden Dien-Synthesen überzeugend hervortreten. Jede davon abweichende Annahme über

[3]) K. Alder, G. Stein, A. 514, 15 (1934).
[4]) R. Behrend, B. 49, 999 (1916); A. 418, 294 (1919).

den sterischen Verlauf der Dien-Synthese des *trans,trans*-Muconsäure-dimethylesters führt notwendig zu anderen sterischen Formen der Cyclohexan-1,2,3,4-tetracarbonsäure.

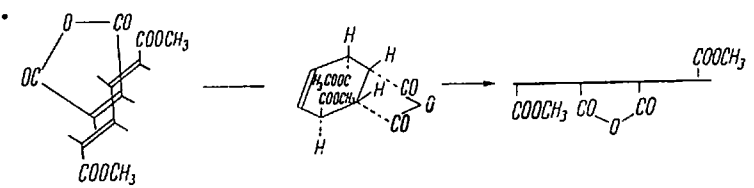
So müßte die Preisgabe des „allgemeinen Orientierungs-schemas" bei Beibehaltung der quasicyclischen Konstellation des Muconsäure-dimethylesters aus dem Orientierungs-komplex (IX) zur *cis,trans,trans,cis*-Form (X) führen, während eine Dien-Synthese

IX 



X

des *trans,trans*-Muconsäure-dimethylesters aus seiner „gestreckten" Konstellation über den Orientierungs-komplex XI und das Addukt XII schließlich die *cis,cis,cis,trans*-Form (XIII) ergeben müßte:



XI XII XIII

Durch den Nachweis, daß bei den Additionen des *trans,trans*-Muconsäure-dimethylesters und des $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadiens an Maleinsäureanhydrid der gleiche „*all-cis*"-Typus (IIIa) entsteht, lassen sich für den sterischen Verlauf der Dien-Synthese des acyclischen Diens die gleichen Regeln ableiten, die in den vorangehenden Untersuchungen aus anderen Argumenten gefolgert wurden:

1. des „*cis*-Prinzips" (*cis*-Lage der Carboxyl-gruppen an C_2 und C_3),
2. des „Prinzips von der Erhaltung der Dien-Konfiguration im Addukt" (Lage der Gruppen $COOCH_3$ an C_1 und C_4 auf der gleichen Ringseite),
3. des „allgemeinen Orientierungs-schemas" (Placierung der beiden Paare von Carboxyl-gruppen an C_2 und C_3 bzw. C_1 und C_4 auf die gleiche Ringseite).

Die Gültigkeit der drei Sätze 1, 2 und 3 berechtigt zu dem allgemeinen Schluß: Cyclische und acyclische Diene zeigen in

ihrem sterischen Ablauf der Dien-Synthese das gleiche Verhalten; die acyclischen reagieren erwiesenermaßen aus ihrer „quasicyclischen" Konstellation.

Die oben mitgeteilte Untersuchung beruht nicht zuletzt auf einer exakten Kenntnis der sterischen Konfigurationen der Cyclohexan-1,2,3,4-tetracarbonsäure. Diese Säure vermag in 6 diastereomeren Formen aufzutreten. Um unseren Untersuchungen eine möglichst sichere Basis zu geben, hat R. Reeber[5]) im hiesigen Laboratorium fünf von ihnen dargestellt und auf ihr Umlagerungs-vermögen hin eingehend geprüft. Die Veröffentlichung dieser Untersuchung ist in Vorbereitung.

Beschreibung der Versuche

2,1 g. *trans,trans*-Muconsäure-dimethylester (I)[6]) und 3 g Maleinsäure-anhydrid (das Doppelte der berechneten Menge) werden in einem Kölbchen auf dem Ölbad 1 Stunde auf 150—160° erhitzt. Das Reaktionsprodukt, ein gelbes Öl, erstarrt beim Abkühlen kristallinisch. Man löst das Addukt (IIa) in warmem Essigester und erhält es beim Abkühlen in Form von kleinen Nadeln, die bei 171° schmelzen. Ausbeute 70—80 Proc. d. Th.

$C_{12}H_{12}O_7$ (268)	Ber.	C 53,7	H 4,4
	Gef.	» 53,9	» 4,5

Katalytische Hydrierung. 4 g Addukt (IIa) werden in etwa 150 ccm Essigester suspendiert und mit Pt-oxyd als Katalysator hydriert. Die Wasserstoff-aufnahme erfolgt lebhaft und nach etwa einer Stunde ist die für eine Doppelbindung berechnete Menge verbraucht. Man filtriert vom Katalysator ab und verdampft das Lösungsmittel i. V. Das hydrierte Addukt scheidet sich dabei sofort kristallinisch ab. Schmp. 167° (aus Acetonitril).

Das Hydrierungsprodukt erweist sich gegen eine soda-alkalische K-permanganat-lösung als gesättigt.

Cyclohexan-1^c,2^c,3^c,4^c-tetracarbonsäure-1,4-dimethylester. Wird 1 g des hydrierten Adduktes durch kurzes Kochen in Wasser zur Auflösung gebracht und die erhaltene Lösung im Vakuum-exsikkator eingedunstet, so kristallisiert die Methylester-säure in großen Kristallblöcken aus. Schmp. 136° (u. Z.).

Der Tetramethylester wurde, um die Erhaltung der Konfiguration bei der Veresterung zu kontrollieren, auf drei verschiedenen Wegen dargestellt:

1. mit Diazomethan aus der Methylester-säure,
2. durch 5-stündiges Kochen des hydrierten Adduktes mit Methanol und Schwefelsäure unter Rückfluß und
3. durch 4-stündiges Kochen des hydrierten Adduktes mit Methanol und anschließende Veresterung der entstandenen Trimethylester-mono-carbonsäure mit Diazomethan.

Auf allen drei Wegen entsteht der gleiche Tetramethylester (III). Farblose, wohlausgebildete Kristalle vom Schmp. 85°.

$C_{14}H_{20}O_8$ (316)	Ber.	C 53,2	H 6,3
	Gef.	» 53,0	» 6,4

[5]) Dipl.-Arbeit, Köln 1949; Diss. Köln 1951.
[6]) H. Rupe, A. 256, 25 (1889).

Cyclohexan-1^c, 2^c, 3^c, 4^c-tetramethylester (IIIa) aus *cis*-2,5-Endoäthylen-Δ^4-tetrahydro-phthalsäure-anhydrid-endo (V)

Die Anlagerung von $\Delta^{1,3}$-Cyclohexadien an Maleinsäure-anhydrid ist bereits beschrieben[7]). Auch die *endo-cis*-Konfiguration des Adduktes ist nachgewiesen[8]).

4 g des Anhydrids (Va) werden auf dem Ölbad mit 50 ccm Salpetersäure (d = 1,4) 2 Stunden lang auf 150° erhitzt, wobei die Oxydation unter lebhafter Entwicklung von nitrosen Gasen vor sich geht. Man dampft die Reaktionsflüssigkeit zur Trockne (i. V.) ein und erhält als Rückstand 3,3 g kristalline Tetracarbonsäure (VIa), die man durch Aufpressen auf Ton trocknet und anschließend mit Äther wäscht. Die weitere Reinigung des so gewonnenen Rohproduktes (Schmp. 162°) geschieht zweckmäßig über das Dianhydrid.

Zu diesem Zweck wird die Tetracarbonsäure (VI) mit der 5- bis 10-fachen Menge Acetylchlorid 5 Stunden auf dem Sandbad unter Rückfluß gekocht, wobei die Säure allmählich in Lösung geht. Beim Einengen dieser Lösung i. V. scheidet sich das Dianhydrid kristallinisch ab. Schmp. 225°[9]).

Zur Rückführung in die freie Säure (VIa) wird das Dianhydrid durch Kochen in heißem Wasser in Lösung gebracht und die Lösung im Vakuum-exsikkator eingedunstet. Dabei scheidet sich die freie Tetracarbonsäure in Form von wohlausgebildeten Kristallblöcken ab, die bei 168—169° schmelzen.

Tetramethylester. Die freie Säure wird fein gepulvert und mit ätherr. Diazomethan-lösung verestert. Wegen der Schwerlöslichkeit der Säure nimmt die Veresterung mehrere Stunden in Anspruch. Nach dem Verdampfen des Äthers erhält man den Tetramethylester (IIIa) in Form von farblosen Kristallen, die nach dem Umlösen aus Petroläther bei 85° schmelzen und im Gemisch mit dem oben beschriebenen Tetramethylester vom gleichen Schmp. aus *trans,trans*-Muconsäure-dimethylester keine Depression ergeben.

Über den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit acyclischen Dienen[1])

Die allgemeine sterische Formel

Von *Kurt Alder*

In einigen früheren Beiträgen[2]) und in den vorangehenden Untersuchungen wurde der Versuch unternommen, die acyclischen Diene exakter in das sterische System der Dien-Synthese einzubauen, als es bislang geschehen war. Der Schwerpunkt aller bisherigen Bemühungen lag bei den cyclischen Dienen, nachdem das Studium der

[7]) O. Diels, K. Alder, l. c.; E. H. Farmer, F. L. Warren, Soc. 1929, 899.

[8]) K. Alder, G. Stein, l. c.

[9]) E. H. Farmer, F. L. Warren (l. c.), geben 223—225° an.

[1]) Zur Kenntnis der Dien-Synthese XXXV. Mitt. — XXXIV. Mitt. A. **571**, 153 (1951).

[2]) Zusammenfassung bei K. Alder, G. Stein, Ang. Chem. **50**, 510 (1937); ferner K. Alder, M. Schumacher, O. Wolff, A. **564**, 79 (1949); K. Alder, W. Vogt, A. **564**, 120 (1949); K. Alder, H. Vagt, W. Vogt, A. **565**, 135 (1949).

Polymerisation des Cyclopentadiens[3]) einmal die Aufmerksamkeit auf jene sterischen Selektions-erscheinungen hingelenkt hatte, die ihr auffallendstes Kennzeichen sind. Der Wunsch nach einer Kenntnis der Gesetzmäßigkeiten, die einer solchen Auslese zugrunde liegen, war der Anlaß für eine allgemeine Untersuchung des Verlaufes von Dien-Synthesen unter stereochemischen Gesichtspunkten. In systematischer und folgerichtiger Entwicklung führten sie zunächst zu einer Erkenntnis, die erstmalig an dem Sonderfall Cyclopentadien=Maleinsäure-anhydrid abgeleitet und später als „allgemeines Orientierungs-schema" zu einem für Dien-Synthesen typischen Merkmal erweitert werden konnte.

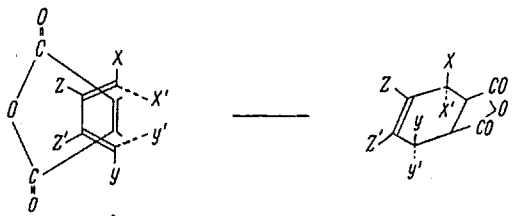
Streng genommen blieb allerdings eine solche Generalisierung vorerst immer noch auf den Kreis cyclischer Diene beschränkt, und zwar aus methodischen Gründen. Die Verfahren für eine Konfigurations-bestimmung waren speziell auf die Addukte cyclischer Diene zugeschnitten und nicht ohne weiteres auf acyclische übertragbar. Infolgedessen beruhte die sterische Parallele im Verhalten cyclischer und acyclischer Diene zunächst nur auf Analogie-annahmen.

Freilich besaß die Vorstellung einer einheitlichen, für alle Diene gültigen Reaktionsweise von vornherein ein hohes Maß von Wahrscheinlichkeit. Das wichtigste Indiz hierfür lag in einer zweiten sterischen Gesetzmäßigkeit, die nachweislich sowohl für cyclische als auch für acyclische Repräsentanten der Dien-Reihe gilt. Nach dem „*cis*-Prinzip" folgte die Addition aller Dien-typen an das Philodien stets nach dem *cis*-Schema oder in anderer Formulierung: Die Konfiguration des Philodiens geht bei der Dien-Synthese unverändert in die Addukte ein.

Das „*cis*-Prinzip" war lange Zeit hindurch die einzige Klammer, die im sterischen System der Dien-Synthese cyclische und acyclische Formen zusammenhielt. Es war ein für diese Gleichartigkeit zweifellos notwendiges Kriterium. Indessen reichte es nicht hin, um sie zu garantieren. Hier mußte als Ergänzung noch ein drittes sterisches Gesetz wirksam sein, das an die spezifische Eigenart acyclischer Diene, an ihre freie Drehbarkeit, anknüpft. Die hieraus folgende Problemstellung haben wir in der Einleitung zur ersten der fünf vorausgehenden Abhandlungen entwickelt, die allgemeine Lösung im Schlußabsatz der gleichen Arbeit als „Prinzip von der Erhaltung der Dien-Konfiguration" formuliert. Danach lagern sich acyclische Diene in ihrer „quasicyclischen" Konstellation an die Doppelbindung des Philodiens an.

Die drei sterischen Regeln für den Verlauf von Dien-Synthesen lassen sich in einer „allgemeinen Formel" zusammenfassen:

[3]) Zusammenfassung bei K. Alder und G. Stein, Ang. Chem. 47, 837 (1934).



I *II*

Der Ausdruck beschränkt sich für die Philodien-Reihe zunächst bewußt auf das Maleinsäure-anhydrid. Seine Verallgemeinerung wird Gegenstand einer besonderen Erörterung sein.

Die Dien-Komponente umfaßt als Variable alle überhaupt denkbaren Substituenten in *α-trans*-(X, Y), in *α-cis* (X′, Y′) und in β-Stellung (Z, Z′).

Im folgenden sollen der Geltungsbereich der allgemeinen Formel an dem vorliegenden Tatsachenmaterial geprüft, vereinzelte ältere Befunde zu ihr in Beziehung gesetzt und schließlich neue Fragestellungen an ihr entwickelt werden.

I. Die Substituenten X′ und Y′ in *α-cis*-Stellung

1. Daß die sterische Formel I → II die am längsten bekannten Erfahrungen bei cyclischen Dienen, die Entstehung von „*endo*"-Formen bei der Addition von Cyclopentadien ($X'+Y' = -CH_2-$) und von Cyclohexadien ($X'+Y' = -CH_2-CH_2-$) an Maleinsäure-anhydrid, richtig wiedergibt, ist ohne nähere Erläuterung unmittelbar zu entnehmen. Jene älteren Beobachtungen haben in neuerer Zeit[4]) eine Reihe von wertvollen Bestätigungen erfahren.

In der Reihe des $\Delta^{1,3}$-Cycloheptadiens[5]) ($X'+Y' = -(CH_2)_3-$) sprechen alle bislang bekannt gewordenen Beobachtungen gleichfalls dafür, daß sie nach dem Schema I → II vor sich gehen. Freilich steht ihre vollständige Bearbeitung noch aus[6]).

Daß im Fall der Fulvene ($X'+Y' = >C=C<^{R}_{R}$) Grenzfälle besonderer Art vorliegen, wo das allgemeine Schema seine Eindeutigkeit verlieren muß, ist schon früh[7]) erkannt worden.

---

[4]) C. Schöpf und Mitarbeiter, A. **536**, 216 (1938); K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Krockow, A. **551**, 1 (1942); K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, B. **75**, 1501 (1942); W. Reppe und Mitarbeiter, A. **560**, 31 (1948).

[5]) Unveröffentlichte Beobachtungen.

[6]) Über die Addition von $\Delta^{1,3}$-Cyclooctadien an Maleinsäure-anhydrid, die unter Bildung eines Mischpolymerisats vor sich geht, liegt u. W. bislang nur eine Angabe vor; s. K. Ziegler, H. Wilms, A. **567**, 36 (1950).

[7]) K. Alder und G. Stein, Angew. Chem. **50**, 514 (1937); K. Alder, R. Rühmann, A. **566**, 1 (1949); K. Alder, F. W. Chambers, W. Trimborn, A. **566**, 27 (1949); K. Alder, W. Trimborn, A. **566**, 58 (1949); vgl. auch R. B. Woodward, H. Baer, Am. Soc. **66**, 645 (1944).

Die Furane (X′+Y′ = —O—) bedürfen in diesem Zusammenhang noch einer näheren Bearbeitung[8]).

2. In den vorangehenden Untersuchungen wurde der Nachweis erbracht (so beim 1,4-Dimethyl- und beim 1,4-Diphenyl-butadien, ferner beim 1-Phenyl-4-methyl-butadien und beim 4-Phenyl-butadien-1-carbonsäure-methylester), daß durchweg die *trans*, *trans*-Formen der Diene (X′ = Y′ = H) am leichtesten Maleinsäure-anhydrid addieren. Offenbar ist hier, wo sie von den Substituenten X′ und Y′ unbehindert vor sich gehen kann, die Einstellung der „quasicyclischen" Konstellation am leichtesten möglich.

cis-ständige Substituenten X′ wie $-CH_3$[9]), $-C_2H_5$[10]), $-i-C_3H_9$[10]), $-COOCH_3$[11]) u. a. erschweren bereits für Y′ = H die Dien-Synthese und machen die Anwendung von höheren Temperaturen notwendig; *cis*-ständige Phenyl-kerne scheinen sie — nach allen bisherigen Erfahrungen — aufzuheben.

Die oben beschriebenen Beobachtungen bei der Wasserabspaltung aus ungesättigten Carbinolen werden es ermöglichen — über die bisherigen Erfahrungen hinaus — die Art und die Größe *cis*-ständiger Substituenten X′ und Y′ weitgehend zu variieren und ihren Einfluß auf die Konstellation des Diens durch dessen Verhalten bei der Dien-Synthese zu präzisieren.

Mit Hilfe dieses Verfahrens wird es möglich sein, die bislang gewöhnlich nur durch Modellvorstellungen gestützten Konfigurationen von Naturstoffen mit Dien- und Trien-charakter im Experiment festzulegen[12]).

3. Daß Diene wie 1,1-4,4-Tetraphenyl-butadien $[(C_6H_5)_2C{=}CH{-}CH{=}C(C_6H_5)_2]$ und 1,1-6,6-Tetraphenyl-hexatrien $[(H_5C_6)_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}C(C_6H_5)_2]$ sich nicht zu Dien-Synthesen mit Maleinsäure-anhydrid verwenden lassen, steht im Einklang mit den unter 2. registrierten Erfahrungen, wonach schon

[8]) Sie ist von W. Scholl (Dipl.-Arbeit Köln 1950) in Angriff genommen. — R. B. Woodward, H. Baer, Am. Soc. 70, 1161 (1948).

[9]) D. Craig, Am. Soc. 72, 1678 (1950); K. Alder, W. Vogt, A. 571, 137 (1951); K. Alder, M. Schumacher, A. 571, 122 (1951).

[10]) E. Kühle, Dipl.-Arbeit Köln 1950.

[11]) K. Alder, M. Schumacher, A. 571, 108 (1951).

[12]) Dies gilt u. a. auch für die Reihe der Fettsäuren. — Nach Abschluß unserer Untersuchungen, die wir schon vor längerer Zeit auf Naturstoffe ausgedehnt haben, gelangten wir durch ein Vortragsreferat zur Kenntnis einer Untersuchung von J. D. v. Mikusch (G. D. Ch., Hauptvers., Frankfurt-M., 1950) über „Sterische Hinderung und *cis, trans*-Isomerie bei der Dien-Reaktion ungesättigter Fettsäuren". Darin wird mitgeteilt, daß die summarisch-analytische Methode der „Dien-Zahlbestimmung" in der Reihe der Fettsäuren nicht selten zu niedrige Werte ergibt. Durch Modellbetrachtungen führt der Verfasser dieses Defizit auf einen Gehalt seiner Objekte an „*cis*"-Dienen zurück. Unsere Bemühungen laufen darauf hinaus — wie bei den oben bearbeiteten Dienen — das Problem durch Isolierung der einzelnen Addukttypen und durch ihre Isomerisationen präparativ-stereochemisch zu lösen.

ein *cis*-ständiger Substituent ($X' = C_6H_5$) die Dien-Synthese zu verhindern vermag. Anordnungen dieser Art sind auch in den oben genannten Dienen realisiert. Erst bei den höheren Vinylen-homologen dieser Kohlenwasserstoffe, beim 1,1-8,8-Tetraphenyl-octatetraen $[(C_3H_5)_2\,C=CH-(CH=CH)_2-CH=C(C_6H_5)_2]$, beim 1,1—10,10-Tetraphenyl-dekapentaen $[(H_5C_6)_2\,C=CH-(CH=CH)_3-CH=C(C_6H_5)_2]$ und beim 1,1—12,12-Tetraphenyl-dodekahexaen $[(H_5C_6)_2\,C=CH-(CH=CH)_4-CH=C\,(C_6H_5)_2]$ sind die Ausbildungen von „quasicyclischen" Konstellationen aus der Mitte der Kette heraus möglich, im letzten Fall bereits zweimal. Daß die experimentelle Erfahrung[13]) der Maleinsäure-anhydrid-Addition in voller Übereinstimmung steht mit diesen formal am Modell abgeleiteten Vorstellungen, darf als ein besonders anschaulicher Beitrag für das Verhalten acyclischer Diene bei Dien-Synthesen gewertet werden.

II. Die Substituenten X und Y in α-*trans*-Stellung

4. Für diese Substituenten in α-*trans*-Stellung der Dien-Komponente liegt ein ausgedehntes Erfahrungsmaterial vor, das nicht allein acyclische und cyclische Diene, sondern das darüber hinaus die Substituenten X und Y in allen denkbaren Varianten umfaßt. Sie in ihrer Vielfalt hier zu kennzeichnen, erweist sich als überflüssig, da bis jetzt nichts darüber bekannt geworden ist, daß sie — abweichend von dem Verhalten der α-*cis*-ständigen Substituenten X' und Y' — das Additionsvermögen der Diene entscheidend beeinflussen.

Daß X und Y, wie die „allgemeine Formel" es verlangt, bei Dien-Synthesen mit Maleinsäure-anhydrid in *cis*-Stellung zu dessen Carboxyl-gruppen rücken, wurde in den vorangehenden Untersuchungen zu zeigen versucht. Weiteres Beobachtungsmaterial, das zu gleichen Schlußfolgerungen führt, wird bei späterer Gelegenheit mitgeteilt werden.

Nach dem Gesagten mag es unwahrscheinlich sein, daß für besondere Fälle von X und Y die Gültigkeit der allgemeinen Formel aufgehoben wird. Freilich ist bei der Fülle der noch nicht geprüften Möglichkeiten eine solche Anomalie nicht mit voller Sicherheit auszuschließen.

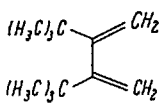
III. Die Substituenten Z und Z' in β-Stellung

5. In Absatz I und II war allein von dem Einfluß α-ständiger Substituenten auf das Additionsvermögen der Diene die Rede. Daß auch β-ständige Gruppen Z, Z' von entscheidender Wirkung

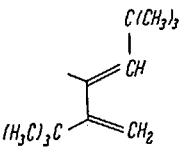
[13]) K. Alder, M. Schumacher, A. **570**, 178 (1950).

sein können, zeigen das nächste und das darauffolgende Beispiel.

Das 2,3-Di-tert.-butyl-butadien-(1,3) (IV) ist nach H. J. Baker u. J. Strating[14]) nicht zu Dien-Synthesen mit Maleinsäure-anhydrid befähigt. Zweifellos verhindern die sperrigen Substituenten in 2,3-Stellung die für die Reaktion erforderliche Annäherung an die „quasicyclische" Konstellation.



IV



V

Diese Auffassung erfährt eine anschauliche Ergänzung durch die ebenfalls von H. J. Baker u. J. Strating[15]) mitgeteilte Beobachtung, daß das 1,3-Di-tert.-butyl-butadien (V) mit weiter entfernten Substituenten wieder in normaler Weise zur Dien-Synthese befähigt ist.

Es muß an dieser Stelle besonders hervorgehoben werden, daß Phenyl-gruppen in 2,3-Stellung nicht den gleichen Effekt hervorrufen wie die tert.-Butyl-reste; das 2,3-Diphenyl-butadien zeigt dem Maleinsäure-anhydrid gegenüber ein ganz normales Verhalten[16]). Das gleiche gilt auch für das 1,2,3,4-Tetraphenyl-butadien, dessen Anlagerung an Maleinsäure-anhydrid zwar höhere Temperaturen notwendig macht, im übrigen jedoch sehr glatt verläuft. Die anders lautenden Angaben von F. u. E. Bergmann[17]) treffen nicht zu.

6. Es ist wiederholt beobachtet worden, daß Dien-Synthesen am gleichen Philodien in ihrer Geschwindigkeit auffallend von der Wahl der Dien-Komponente abhängen dergestalt, daß bereits einfache Homologe wie Butadien, Isopren und 2,3-Dimethyl-butadien überraschend große Unterschiede in ihrem Verhalten aufweisen. Solche Differenzen treten gewöhnlich bei der Verwendung von mäßig aktiven Philodienen auffallend in Erscheinung[18]).

Erfahrungen dieser Art mögen zum Teil in der verschieden stark ausgeprägten Neigung der Diene begründet sein, sich der Anlagerung an das Philodien durch Dimerisation zu entziehen. Sie erinnern indessen an die bekannte Beobachtung, daß in Systemen

[14]) Rec. Trav. 58, 643 (1939).

[15]) Rec. Trav. 56, 1069 (1937); A. E. Favorsky, J. N. Nazarow, C. r. 196, 1229 (1933); Bull. [5], 1, 46 (1934); C. 1933, II. 209.

[16]) K. Alder, J. Haydn, A. 570, 201 (1950).

[17]) Am. Soc. 62, 1699 (1940).

[18]) Siehe z. B. G. Blumenfeld, B. 74, 524 (1941).

mit freier Drehbarkeit Ringschlüsse an den Enden durch Alkylsubstitutionen in der Kettenmitte begünstigt werden. Ein Vergleich der Bernstein- mit der 1,2-Dimethyl-bernsteinsäure, der Maleinmit der Dimethyl-maleinsäure in ihren unterschiedlichen Tendenzen zur Anhydrisierung ist dafür ebenso bezeichnend wie das stark differenzierte Verhalten des Pinakons, Benzpinakons und Glykols gegenüber der Arseno-essigsäure[19]).

Diese Beobachtungen, gleichgültig wie sie im einzelnen theoretisch zu interpretieren sind, deuten darauf hin, daß bei frei beweglichen Ketten durch Alkyl-substitution in der Kettenmitte die „gekrümmten" quasicyclischen Konstellationen statistisch vor den „gestreckten" Formen bevorzugt werden.

Die hier aufgezeichneten, zunächst nur äußeren Analogien führen zu neuen experimentellen Fragestellungen, deren Bearbeitung für die Kenntnis des Zusammenhanges zwischen Dien-Synthese und freier Drehbarkeit weitere Aufschlüsse verspricht.

IV. Die philodiene Komponente

7. Das System Cyclopentadien und Maleinsäure-anhydrid bringt nicht allein für die Dien-, sondern zugleich für die Philodien-Komponente ideale Voraussetzungen mit, da bei beiden die Drehbarkeit praktisch vollständig aufgehoben ist. Beide sind starr.

Der erste Schritt von diesem ausgezeichneten Sonderfall zu einer verallgemeinerten sterischen Formel, bestand in dem Nachweis, daß sich die Dien-Komponente über einen großen Bereich variieren läßt, ohne daß das Schema seine Gültigkeit verliert. Diese Aufgabe kann in ihren Hauptzügen als abgeschlossen angesehen werden. Zu behandeln bleibt die Frage nach der Generalisierbarkeit auch der philodienen Komponente.

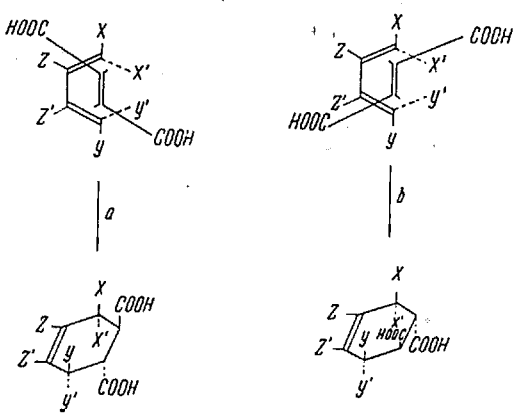
Zu dieser Frage sind in neuerer Zeit eine Reihe von Beiträgen geliefert worden, die den sterischen Verlauf von Dien-Synthesen mit Acrolein, Acrylsäure und ihren Derivaten zum Gegenstand haben[20]). Ihr Hauptergebnis ist dahin zu kennzeichnen, daß beim Übergang von Maleinsäure-anhydrid zum Typus der Acrylsäure die dort beobachtete Selektivität im sterischen Ablauf der Additionen unverkennbar zurückgeht, und zwar mit steigender Temperatur in zunehmendem Maße. Für die mit fallenden Temperaturen mehr und mehr dominierenden sterischen Typen gilt, wie wir an einer Reihe von Fällen nachweisen konnten, die allgemeine sterische Formel.

[19]) B. Englund, J. pr. [II] 122, 121 (1929).

[20]) Vgl. auch die von K. Alder, W. Vogt etc. zitierten Untersuchungen von R. L. Frank, R. D. Emmick und R. S. Johnson sowie von J. S. Meek und J. W. Rangsdale.

8. Der Geltungsbereich der allgemeinen sterischen Formel muß notwendig dort enden, wo eines der drei Prinzipien, die sie zum Ausdruck bringt, seine Eindeutigkeit verliert. Es wurde früher gezeigt, daß dieser Fall in der Dien-Reihe z. B. bei den Fulvenen ($X'+Y' = >C = C<^{R}_{R}$) gegeben ist, wo die Forderung des „allgemeinen Orientierungs-schemas" nach einer maximalen Häufung der Doppelbindungen beider Partner nicht mehr erfüllt ist.

Die gleiche Situation findet sich in der Klasse der Philodiene beim Fumarsäure-typus, und zwar aus dem gleichen Grunde. Auch hier ist daher mit einer Aufhebung der sterischen Selektivität und mit dem Ablauf von zwei Additionen a und b zu rechnen:



Das Experiment hat diese Prognose bestätigt[21]). Wir haben in einer großen Anzahl von Fällen dieser Art gefunden, daß sie sterisch — auch unter den mildesten Reaktions-bedingungen — nicht mehr einheitlich verlaufen. Vielmehr treten überall dort, wo die Unsymmetrie des Diens dies ermöglicht, beide Additionsformen nebeneinander auf, freilich häufig mit stark unterschiedlicher Geschwindigkeit. Das Verhältnis der Geschwindigkeiten wird entscheidend bestimmt von der Natur der Substituenten X, Y, X', Y'. Wir werden später zeigen, daß die exakte Erforschung gerade dieser Abhängigkeit für unsere Kenntnis der bei Dien-Synthesen wirksamen Orientierungskräfte von grundlegender Bedeutung ist.

[21]) Unsere Erfahrungen hierüber finden sich z. T. in den oben mitgeteilten Untersuchungen, z. T. wird ihre Publikation bei späterer Gelegenheit erfolgen. Vor kurzem hat D. Craig (Am. Soc. 72, 1678 (1950)) die Addition von Fumarsäure an *cis*- und *trans*-Piperylen beschrieben.

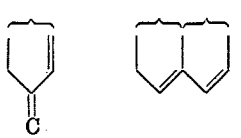
V. Dien-Synthese und freie Drehbarkeit

Es hat sich nicht vermeiden lassen, daß Zusammenhänge dieser Art bereits in den voraufgehenden Absätzen (insbesondere in I und III) zur Sprache kamen. Das Folgende beschränkt sich darauf, jene Angaben ebenso wie die Darlegungen der vorausgehenden Untersuchungen, zu vervollständigen.

9. Die Erfahrung zeigt, daß bei cyclischen Dienen mit zunehmender Spannweite der Ringe die Additions-geschwindigkeit dem Maleinsäure-anhydrid gegenüber vom Cyclopentadien ($X = Y = H$; $X'+Y' = -CH_2-$) bis zum Cyclo-octadien ($X = Y = H$; $X'+Y' = -(CH_2)_4-$)[6]) abnimmt.

Das starre Cyclopentadien repräsentiert bereits in nicht angeregtem Normalzustand die ideale Approximation an die „quasicyclische" Konstellation. Die mit zunehmender Anzahl von Ringgliedern wachsende Beweglichkeit der cyclischen Diene steigert den Spielraum, innerhalb dessen ein Abweichen des konjugierten Systems von der ebenen Anordnung möglich ist. In gleichem Maße geht die Neigung zu Dien-Synthesen zurück.

10. Es ist eine bekannte und im Experiment wiederholt bestätigte Erfahrung, daß Systeme von konjugierten Doppelbindungen dann nicht zu Dien-Dynthesen befähigt sind, wenn ihr Übergang in eine „quasicyclische" Konstellation aus konstitutiven Gründen versperrt ist. Diese Situation tritt dann ein, wenn eine der beiden Doppelbindungen einem alicyclischen Ringsystem angehört, dem die zweite semicyclisch angegliedert ist (a), oder wenn sich die beiden Doppelbindungen über zwei ortho-kondensierte alicyclische Ringe verteilen (b):



a b

Die Unfähigkeit dieser Systeme zu Dien-Synthesen wurde gewöhnlich auf eine causa finalis zurückgeführt: Die aus a und b bei Dien-Synthesen zu erwartenden Ringsysteme seien nicht existenzfähig; sie widersprächen der Regel von Bredt, nach der bei Brücken-verbindungen Doppelbindungen von Brückenköpfen nicht ausgehen können. Die causa efficiens für das Verhalten der Systeme a und b ist ihr Unvermögen, die „quasicyclische" Konstellation zu erreichen, die für die Anlagerung eines Philodiens unerläßlich ist.

VI. Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen haben wir bisher allein als Beiträge zu einer vertieften Erkenntnis der Dien-Synthese dargestellt. Daneben aber erscheinen sie auch unter anderen Gesichtspunkten bemerkenswert.

Bildete bisher die gesicherte Konfiguration des Diens Basis und Ausgangspunkt für alle Ableitungen, so dürfen wir mit fortschreitender Erfassung der Zusammenhänge hoffen, in Zukunft aus der Natur der Addukte auf die Konfiguration der ihnen zugrunde liegenden Diene Schlüsse zu ziehen. Ein solches Verfahren der Konfigurations-bestimmung wird es ermöglichen, eine Reihe von Naturprodukten sterisch festzulegen. Von Problemen dieser Art und ihrer Behandlung wird später die Rede sein.

Eine zweite Perspektive, die die neuen Fortschritte eröffnen, liegt in der bislang unbekannten Vielzahl und Mannigfaltigkeit sterisch scharf definierter Formen. Sie werden einer chemischen Bearbeitung in den verschiedensten Richtungen ebensoviel Anreiz bieten wie einer systematischen Untersuchung der Abhängigkeit ihrer physikalischen Eigenschaften von konfigurativen Faktoren.

(Abgeschlossen am 13. Januar 1951

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Soeben erscheint:

Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen

Von Dr. GERHARD SCHRADER

Monographie Nr. 62 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie-Ingenieur-Technik"

1951. 62 Seiten. Kart. DM 7.50

Bladan — Parathion — Potasan — Mintacol — TEPP — HETP

Es wird erstmals zusammenfassend die Entwicklung organischer fluor- und phosphorhaltiger Verbindungen als Schädlingsbekämpfungsmittel dargestellt. Ihre bekanntesten Vertreter sind die im In- und Ausland bekannten *Bladane*, *Parathion* (E 605), *Potasan* (E 838) und *Mintacol* (E 600), deren Entwicklung, Herstellung, Eigenschaften, Analyse und Anwendung ausführlich beschrieben werden. Während über diese in Deutschland entwickelten Substanzen im Ausland bereits ein umfangreiches Spezialschrifttum vorliegt und sie mit großem Erfolg benutzt werden, sind die bisher bei uns zugängigen Unterlagen gering. Es wird daher sehr begrüßt werden, daß hier endlich eine lange erwartete Zusammenstellung erscheint, die nicht nur für den auf dem Gebiet der Schädlingsbekämpfung arbeitenden, sondern auch für den physiologisch und präparativ arbeitenden Chemiker von Nutzen sein wird.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Soeben erscheint:

ORGANISCHE PEROXYDE

Chromatographie · Reaktionen · Verteilungskoeffizienten
mikrogasanalytische Bestimmung und Darstellung

Von Dr.-Ing. WALTER EGGERSGLÜSS

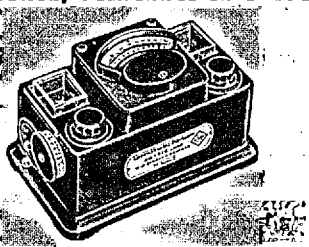
Monographie Nr. 61 zu „Angewandte Chemie" und „Chemie-Ingenieur-Technik"

1951 - 86 Seiten mit 14 Abb. und 31 Tab. - Kart. DM. 9.60

Peroxyde treten als Zwischen- und Endprodukte bei vielen *chemischen* und *biologischen* Prozessen auf und haben in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung erlangt. Dennoch sind ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften wenig bekannt. Die vorliegende Arbeit untersucht systematisch 37 organische Peroxyde. Dabei wurde eine Reihe von Originalarbeiten verwertet, die für eine Veröffentlichung im einzelnen zu umfangreich wären.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

Soeben erscheint:

Chemie und Technik der Acetylen-Druck-Reaktionen

Von

WALTER REPPE

Dr. phil. Dr. phil. nat. h. c. Dr.-Ing. e. h.

Direktor der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen a. Rh.

1951. VIII und 132 Seiten mit 124 Abbildungen und 5 Tabellen

Geb. DM 9.50

Der Verfasser vermittelt einen Überblick über die Lösung der chemischen und technischen Probleme, die sich bei der Durchführung der von ihm entwickelten neuen Acetylen-Druck-Chemie ergeben haben. Zunächst werden die Resultate der Versuche über den Zerfall unter Druck stehenden Acetylens behandelt und die Maßnahmen besprochen, die zur Sicherheit des Arbeitens mit Acetylen für das Laboratorium, für den halbtechnischen und den großtechnischen Betrieb getroffen wurden.

Es folgt eine kurze Abhandlung der unter der Bezeichnung „Reppe-Chemie" bekannt gewordenen großen neuen Arbeitsgebiete der Chemie der Acetylen- und Kohlenoxyd-Druck-Reaktionen und eine Beschreibung der verfahrenstechnisch neuartigen Wege, die ganz allgemein die Überführung der neuen Reaktionen von den ersten Anfängen bis zur fabrikatorischen Reife gestatten. Von den großtechnischen Verfahren wird die Fabrikation der Vinyläther aus Acetylen und Alkoholen und des Butindiols aus Acetylen und Formaldehyd eingehend besprochen.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 571 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1951 · Band 571 · Heft 3 · Seiten 167—238

Inhalt

Georg Wittig, Friedrich J. Meyer und Günter Lange, Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner. (Mit 10 Figuren im Text) 167

Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe VI. Über eine Bildungsweise des Benzyl-penicillins (Penicillin G) aus Benzyl-penicilloinsäure. (Mit 5 Figuren im Text) 201

Leopold Horner und C. Betzel, Die Hemmung der Katalase durch merichinogene Amine. (Mit 3 Figuren im Text) 225

Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann, Corilagin, ein weiterer kristallisierter Gerbstoff aus Dividivi. X. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe 232

Alfred Treibs und Alfred Reichardt, Über das angebliche 1,2-Diäthoxyäthen von *H. Scheibler* 237

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b), Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 28. Februar 1951

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

571. Band

Über das Verhalten von Diphenylmetallen als Komplexbildner

Von *Georg Wittig, Friedrich J. Meyer* und *Günter Lange*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Mit 10 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 4. November 1950)

Die überraschend große Komplexbeständigkeit von Tetraphenyl-bor-lithium[1]) und Tetraphenyl-aluminium-lithium[2]) lud zu Versuchen ein, auch Diphenylderivate, insbesondere der Metalle aus der zweiten Gruppe des Perioden-systems, auf ihre komplexbildenden Eigenschaften hin zu studieren[3]).

Darstellung der metallorganischen Komplexverbindungen

Es zeigte sich, daß, ähnlich dem Triphenyl-bor und Triphenyl-aluminium, auch Diphenylmetalle, soweit sie uns zugänglich sind[4]), mit Phenyl-lithium Komplexe nach dem Schema:

$$(C_6H_5)_2Me + C_6H_5 \cdot Li \rightarrow [(C_6H_5)_3Me]\,Li$$

eingehen. Dabei wird also — zum Unterschied gegenüber Tetraphenyl-bor-lithium und Tetraphenyl-aluminium-lithium — das Zentralatom jeweils mit drei Phenylgruppen liiert.

---

[1]) G. Wittig und Mitarbeiter, A. **563**, 114 (1949).

[2]) G. Wittig und O. Bub, A. **566**, 113 (1950).

[3]) Vorbereitende Versuche über die komplexbildenden Eigenschaften des Diphenyl-berylliums, -zinks und -zinns sind bereits von G. Keicher [Dissertation Tübingen (1948)] angestellt worden. Über erfolglose Versuche, Diphenyl-calcium und -baryum rein zu gewinnen, s. Dissertation von F. J. Meyer, Tübingen (1950).

[4]) Kristallisiertes Triphenyl-beryllium-lithium erhält man nur, wenn man aus Diphenyl-quecksilber und Lithium bereitetes Phenyl-lithium [nach M. Rieber, Dissertation Tübingen (1948)] auf Diphenyl-beryllium einwirken läßt. In Äther gleichzeitig vorhandene Lithiumsalze verhindern die Kristallisation, wie auch das unmittelbar aus Berylliumchlorid und Phenyl-lithium in Äther erhältliche Triphenyl-beryllium-lithium zeigt, obwohl es in Lösung die erwarteten Eigenschaften besitzt.

Bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf Diphenyl-beryllium entsteht unter Erwärmung des ätherischen Lösungsmittels das Triphenyl-beryllium-lithium, das aus Dioxan mit vier Molekeln des Lösungsmittels und aus Xylol solvensfrei auskristallisiert[4]). Der lösungsmittelfreie Komplex zeigt eine bemerkenswerte Thermostabilität; die farblosen Kristalle bleiben bis 200° unverändert, während sich das Diphenyl-beryllium bei 160° unter Verfärbung zu zersetzen beginnt. Wie bei der Bildung der metallorganischen Komplexverbindungen des Bors und Aluminiums kann man die Entstehung des Triphenyl-beryllium-lithiums mit Hilfe des Gilman-Testes[5]) geradezu titrimetrisch verfolgen. Beim Zutropfen einer ätherischen Phenyl-lithium-Lösung zu der des Diphenylberylliums fällt hier der Test zunächst schwach positiv aus, da sich Diphenyl-beryllium an das als Tüpfelreagenz verwendete Michlersche Keton, wenn auch langsam, zu addieren vermag. Beim Molverhältnis der metallorganischen Addenden 1:1 ist er negativ, während ein überschüssiger Tropfen der lithiumorganischen Lösung ihn stark positiv werden läßt.

Beim Zutropfen von Phenyl-lithium-Lösung zu Diphenyl-magnesium in Äther blieb der Gilman-Test vom Anfang an bis über den Äquivalenzpunkt hinaus stark positiv. Bei der Vereinigung der Komponenten im Molverhältnis 1:1, bei der keine Erwärmung zu beobachten war, erhielt man das Triphenyl-magnesium-lithium, das aus Xylol in farblosen Blättchen vom Zersetzungspunkt 212° kristallisiert, während Diphenyl-magnesium noch bei 250° unverändert bleibt. Mit Dioxan ließ sich das Addukt aus ätherischer Lösung in honiggelben Kristallen abscheiden, die bei 140° unter Abgabe seiner beiden kristallgebundenen Dioxanmolekeln zu einem farblosen Pulver verwittern. Alle Anzeichen und die noch zu besprechenden Versuche weisen darauf hin, daß das Triphenyl-magnesium-lithium zum Unterschied von dem stabileren Triphenyl-beryllium-lithium in ätherischer Lösung ein Gleichgewicht:

$$[(C_6H_5)_3Mg]\,Li \rightleftarrows (C_6H_5)_2Mg + C_6H_5 \cdot Li$$

mit seinen metallorganischen Komponenten bildet.

Bei der Vereinigung von Diphenyl-zink mit Phenyl-lithium in Äther bleibt der Gilman-Test auch bei Überschreitung des Molverhältnisses 1:1 negativ und wird erst nach Zugabe von 1,5 Mol Phenyl-lithium auf 1 Mol Diphenyl-zink stark positiv. Außer dem hiernach entstehenden Heptaphenyl-dizink-trilithium läßt sich aber auch das nach den Gleichungen:

$$(C_6H_5)_2Zn + C_6H_5 \cdot Li = [(C_6H_5)_3Zn]Li$$

$$2\,[(C_6H_5)_3Zn]Li + C_6H_5 \cdot Li = [(C_6H_5)_7Zn_2]Li_3$$

[5]) H. Gilman und F. Schulze, Am. Soc. 47, 2002 (1925).

intermediär sich bildende Triphenyl-zink-lithium in kristallisierter Form isolieren. Beide kristallisieren nach dem Abdestillieren des Äthers, der sich bei der Vereinigung der metallorganischen Addenden in den genannten stöchiometrischen Verhältnissen schwach erwärmte, aus Xylol lösungsmittelfrei aus. Bemerkenswert sind hierbei die Löslichkeitsminima der beiden Komplexverbindungen bei 20°, bzw. 60°. Heptaphenyl-dizink-trilithium verändert sich erst bei 215° und Triphenyl-zink-lithium zersetzt sich bereits bei 164 bis 166°, während Diphenyl-zink sich bei dieser Temperatur im Hochvakuum unzersetzt destillieren läßt. Aus Dioxan kristallisiert Triphenyl-zink-lithium wie der analoge Berylliumkomplex mit vier Molekeln des Lösungsmittels, während Heptaphenyl-dizink-trilithium, das in Lösung (s. S. 181) zersetzlicher ist, bei vorsichtigem Arbeiten als hellocker gefärbtes Pulver mit 5 Molekeln Kristallsolvens zu isolieren ist.

Beim Zusammengeben äquimolekularer Mengen an Diphenyl-cadmium und Phenyl-lithium in Äther erwärmte sich die Lösung nicht; der Gilman-Test fiel bereits bei den ersten Tropfen des lithiumorganischen Reagenzes stark positiv aus. Mit Dioxan schied sich aus der ätherischen Lösung das Triphenyl-cadmium-lithium in kleinen Nadeln ab, die vier Molekeln Dioxan binden. Dieses Addukt schwärzt sich schon bei gewöhnlicher Temperatur — langsam im Dunkeln, schneller im Licht — unter Abscheidung metallischen Cadmiums, während das Diphenyl-cadmium unter diesen Bedingungen beständig ist.

Diphenyl-quecksilber und Phenyl-lithium schließlich zeigen keinerlei Anzeichen einer Komplexbildung, worauf außer dem Gilman-Test das reaktive Verhalten der Mischung beider Komponenten und die Molekulargewichtsbestimmungen hinweisen, auf die wir noch zurückkommen.

Triphenyl-zinn-lithium und Triphenyl-zinn-wasserstoff

In diesem Zusammenhang interessierte das komplexbildende Verhalten des Diphenyl-zinns, also des Abkömmlings eines Metalles aus der vierten Gruppe des Perioden-systems. Seine rote benzolische Lösung wird bei Zugabe der äquimolekularen Lösung von Phenyl-lithium in Äther unter schwacher Erwärmung braun (Gilman-Test im Äquivalenzpunkt negativ) und scheidet das Triphenyl-zinn-lithium in Kristallen ab, die nach dem Reinigen hellgelb waren. Zur gleichen Komplexverbindung gelangt man, wenn man auf Triphenyl-zinn-bromid in flüssigem Ammoniak metallisches Lithium einwirken läßt:

$$(C_6H_5)_3Sn \cdot Br + 2\,Li = [(C_6H_5)_3Sn]Li + LiBr.$$

Den zweiten Weg waren bereits R. F. Chambers und P. C. Scherer[6]) gegangen, um bei Anwendung von Natrium das Triphenyl-zinn-natrium zu gewinnen.

Die gleichen Autoren haben aus dieser Verbindung durch nachfolgende Behandlung mit Ammoniumbromid in flüssigem Ammoniak den Triphenyl-zinnwasserstoff hergestellt, der entsprechend auch aus unsrem nach beiden Verfahren präparierten Triphenylzinn-lithium erhalten wird. Die Ausbeuten an dem öligen Stannanderivat ließen sich von wenigen Proc. auf 33% erhöhen, als man bei seiner zur Reinigung erfolgten Destillation eine Spur Hydrochinon zusetzte. Am einfachsten gelangt man zum Triphenyl-zinnwasserstoff, wenn man Triphenyl-zinn-bromid mit Lithium-aluminiumhydrid in Äther umsetzt:

$$(C_6H_5)_3Sn \cdot Br + H_4Al\,Li \rightarrow (C_6H_5)_3SnH + AlH_3 + LiBr.$$

Die Ausbeuten lassen sich hierbei leicht auf 43% steigern.

Daß der an Zinn gebundene Wasserstoff im Sinne einer Protonenbeweglichkeit gelockert ist, folgt aus der Reaktion mit Methyllithium, wobei unter Methanentwicklung glatt das Triphenylzinn-lithium zurückgebildet wird[7]):

$$(C_6H_5)_3SnH + CH_3 \cdot Li = [(C_6H_5)_3Sn]Li + CH_4.$$

Präparate, die auf diese oder in der oben beschriebenen Weise hergestellt waren, lieferten bei ihrer Umsetzung mit Triphenyl-zinnbromid Hexaphenyl-distannan neben geringen Mengen Tetraphenylzinn und Diphenyl-zinn, von denen das letztere bei der Umkristallisation an der Luft als Diphenyl-zinnoxyd gefaßt wurde. Der Hauptprozeß verläuft also nach folgendem Schema:

$$[(C_6H_5)_3Sn]Li + (C_6H_5)_3Sn \cdot Br \rightarrow (C_6H_5)_3Sn \cdot Sn\,(C_6H_5)_3 + LiBr.$$

Tetraphenyl- und Diphenyl-zinn sind offenbar Disproportionierungsprodukte des intermediär entstehenden Triphenyl-zinns.

Auffallend war das Verhalten des Triphenyl-zinn-lithiums gegenüber Wasser. Während Triphenyl-zinnwasserstoff gegenüber Wasser und Natronlauge beständig ist und erst in verd. Salzsäure in einer über Stunden sich hinziehenden Wasserstoffentwicklung Triphenyl-zinn-chlorid liefert:

$$(C_6H_5)_3SnH + HCl \rightarrow (C_6H_5)_3Sn \cdot Cl + H_2,$$

zersetzt sich Triphenyl-zinn-lithium in Wasser rasch unter Wasserstoffentwicklung zu Hexaphenyl-distannan als Hauptprodukt und wenig Diphenyl-zinn (als Oxyd isoliert). Die naheliegende Annahme,

[6]) Am. Soc. 48, 1054 (1926).

[7]) Mit Phenyl-lithium liefert Triphenyl-zinnwasserstoff merkwürdigerweise Tetraphenyl-zinn; H. Gilman und H. W. Melvin jr., Am. Soc. 71, 4050 (1949).

daß die Komplexverbindung zunächst zum Triphenyl-zinnwasserstoff hydrolysiert wird, kann nicht zutreffen, da ja dieser gegen Wasser und Alkali beständig ist. Die rasch erfolgende Zersetzung läßt sich vielleicht so deuten, daß das Lithium hier nicht kationisch der Komplexhülle genähert wird, wie das S. 189 bei anderen Komplexverbindungen diskutiert wird, sondern unmittelbar (intermetallisch?) mit dem als Zentralatom fungierenden Zinn verknüpft ist. Danach würde es metallische Eigenschaften gewinnen und Wasser wie ein Alkalimetall zersetzen, während das mit dem Lithium verknüpfte Triphenylzinn-Radikal sich zum Hexaphenyl-distannan dimerisiert.

Triphenyl-zinn-lithium nimmt also gegenüber den anderen beschriebenen metallorganischen Komplexverbindungen insofern eine Sonderstellung ein, als diese in Wasser normal zu Metallhydroxyden und Benzol hydrolysiert werden.

Verhalten der Komplexe gegenüber Fluoren

Um ein Bild von der Komplexbeständigkeit der beschriebenen Addukte zu gewinnen, wurde ihr Verhalten gegenüber Fluoren untersucht. Phenyl-lithium verwandelt Fluoren in Äther in wenigen Minuten in das 9-Lithium-fluoren, während die erwähnten Diphenylmetalle den Kohlenwasserstoff unverändert lassen. Wenn nun die metallorganischen Komplexverbindungen mit ihren Addenden im Gleichgewicht in Äther stehen:

$$[(C_6H_5)_3Me]Li \rightleftharpoons (C_6H_5)_2Me + C_6H_5 \cdot Li,$$

dann muß je nach der Lage des Gleichgewichts, also der Konzentration des Phenyl-lithiums, Fluoren mehr oder weniger schnell metalliert werden. Da das entstehende Fluorenyl-lithium orangefarbene Lösungen bildet und diese Farbe auch nicht in Gegenwart der Diphenylmetalle einbüßt, lassen sich aus den Verfärbungsgeschwindigkeiten Schlüsse auf die Komplexbeständigkeit ziehen. Da weiterhin Fluorenyl-lithium auch in komplexer Bindung an Diphenylmetalle (s. S. 196) mit Kohlendioxyd Diphenylen-essigsäure liefert, die sich mit Petroläther leicht von der außerdem zu erwartenden Benzoesäure abtrennen läßt, kann man mit dieser ergänzenden Methode ebenfalls die Reaktionsbereitschaft der Komplexe mit Fluoren und damit die Komplexbeständigkeit überprüfen.

Hierzu wurden die ätherischen Lösungen der Komplexverbindungen mit soviel Fluoren umgesetzt, daß für jedes Mol Phenyllithium, das im Addukt enthalten ist, ein Mol des Kohlenwasserstoffs zur Verfügung stand. Die Ausbeuten an Diphenylen-essigsäure (Tab. I) wurden für die gleiche Molzahl berechnet.

Tab. I

$[(C_6H_5)_3Me]Li$	nach Tagen	% Diphenylen-essigsäure
Zentralatom Be	14	0
„ Mg	3	47
„ Zn	10	16
„ Cd	3	64
„ Hg	3	84
$[(C_6H_5)_7Zn_2]Li_3$	10	44

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, dissoziiert das Triphenyl-beryllium-lithium überhaupt nicht. Es wurde 14 Tage der Einwirkung von Fluoren überlassen, auch 24 Stunden auf 100° erhitzt, ohne daß die Farbe des Fluorenyl-lithiums zu beobachten und bei der nachfolgenden Carboxylierung Diphenylen-essigsäure nachzuweisen war.

Hingegen das Triphenyl-magnesium-lithium färbte ätherisches Fluoren bereits nach 2 Stunden gelb, im Laufe von drei Tagen orangegelb, das aber an Intensität hinter der eines Vergleichsansatzes mit Phenyl-lithium allein zurückblieb. Hier wurden 47% Diphenylen-essigsäure erhalten, obwohl die Carboxylierung schon nach drei Tagen vorgenommen wurde.

Bei dem Ansatz mit Triphenyl-zink-lithium beobachtete man nach einer Stunde eine hellgelbe Farbtönung, die sich im Laufe von zehn Tagen zu einem tiefen Gelb verstärkte. Beim Heptaphenyl-dizink-trilithium hingegen trat sofort eine Gelbfärbung und nach einer Stunde bereits die intensiv orangegelbe Farbe des Fluorenyl-lithiums auf. Die Carboxylierung der beiden Ansätze nach zehn Tagen lieferte 16 bzw. 44% an Diphenylen-essigsäure. Wenn man annimmt, daß im Gleichgewicht des Heptaphenyl-dizink-trilithiums:

$$[(C_6H_5)_7Zn_2]Li_3 \rightleftarrows 2\,[(C_6H_5)_3Zn]Li + C_6H_5 \cdot Li,$$

$$2\,[(C_6H_5)_3Zn]Li \rightleftarrows 2\,(C_6H_5)_2Zn + 2\,C_6H_5 \cdot Li$$

die erste Dissoziationsstufe verhältnismäßig rasch und unter quantitativer Umsetzung des abgespaltenen Phenyl-lithiums durchschritten wird, errechnet man für die Reaktion der zweiten Stufe mit Fluoren die Diphenylen-essigsäure in fast derselben procentualen Ausbeute (17%) wie mit Triphenyl-zink-lithium unmittelbar. Da weiterhin die orangegelbe Farbe des Fluorenyl-lithiums beim Heptaphenyl-dizink-trilithium erst nach einer Stunde, mit Phenyl-lithium allein hingegen sofort zu beobachten ist, muß angenommen

werden, daß die Dissoziation auch in der ersten Stufe erheblich langsamer als die nachfolgende Metallierung des Fluorens erfolgt.

Bei der Umsetzung des Triphenyl-cadmium-lithiums mit Fluoren trat rasch die orangegelbe Farbe auf, die sich nach einigen Tagen zur vollen Intensität verstärkte. Wenn bei der Carboxylierung nach drei Tagen keine Benzoesäure gefunden wurde, obwohl nur 64% Diphenylen-essigsäure isoliert werden konnten, so ist das auf eine noch zu beschreibende intrakomplexe Zersetzung des entstandenen Diphenyl-fluorenyl-cadmium-lithiums zurückzuführen.

Mit Phenyl-lithium allein und in Gegenwart von Diphenylquecksilber wurde die Lösung nach Zugabe von Fluoren innerhalb von wenigen Minuten intensiv orangegelb. Bei der nachfolgenden Einwirkung von Kohlendioxyd gewann man 89 bzw. 84% Diphenylen-essigsäure, aber keine Benzoesäure. Die beiden metallorganischen Verbindungen zeigen also das Verhalten einer bloßen Mischung der Komponenten.

Aus der zunehmenden Metallierungsgeschwindigkeit des Fluorens ist zu entnehmen, daß die Komplexbeständigkeit der Addukte von Phenyl-lithium an die Diphenylmetalle in folgender Reihe abnimmt

$$[(C_6H_5)_3Be]Li > [(C_6H_5)_3Zn]Li > [(C_6H_5)_3Mg]Li > [(C_6H_5)_3Cd]Li$$
$$> [(C_6H_5)_7Zn_2]Li_3 > (C_6H_5)_2Hg + C_6H_5 \cdot Li.$$

Vergleicht man in dieser Reihe die Stabilitäten der Komplexverbindungen, die sich einerseits von Metallen der zweiten Hauptgruppe (Be, Mg) und andererseits von den Metallen der zweiten Nebengruppe des Perioden-systems (Zn, Cd, Hg) ableiten, so kommt man zu dem Ergebnis, daß die Komplexbeständigkeit mit wachsendem Volum des Zentralatoms abnimmt. Dieser Befund stimmt mit den Erfahrungen überein, die man ganz allgemein bei den anorganischen Komplexen gemacht hat[8]).

Verhalten der Komplexe gegenüber Benzophenon

Da die beschriebenen Komplexverbindungen mit Ausnahme des Triphenyl-beryllium-lithiums in ätherischer Lösung mit ihren metallorganischen Komponenten Dissoziationsgleichgewichte ausbilden, steht zu erwarten, daß Benzophenon über diese Addenden hinweg zu Tritanol umgesetzt wird. Die Carbinolbildung unter gleichen Versuchsbedingungen wird daher weitere Einblicke in die Komplexbeständigkeit gewähren können. Praktisch ging man so vor, daß man die Komplexe in Äther mit soviel Keton umsetzte, daß jedem metallorganisch gebundenen Phenyl ein Mol zur Verfügung

[8]) Vgl. F. Hein, „Chemische Koordinationslehre", S. 235 (Leipzig 1950).

stand. Nach einer Stunde zersetzte man alle Ansätze mit Wasser und trennte das in Petroläther schwerlösliche Tritanol von dem noch vorhandenen Benzophenon ab.

Vorweg wurde die Reaktionsfähigkeit der in Frage kommenden Diphenylmetalle allein gegenüber Benzophenon untersucht; die Tritanol-Ausbeuten findet man in der folgenden Tab. II.

Tab. II

$(C_6H_5)_2Me$	Be	Mg	Zn	Cd	$C_6H_5 \cdot Li$
Tritanol in Proc.	55	67	0	0	99

Nun setzte man die Komplexverbindungen mit Benzophenon unter den gleichen Bedingungen um. Die procentualen Ausbeuten an Tritanol sind in der ersten Reihe der Tab. III zusammengestellt. Weiterhin wurde unter Berücksichtigung der in Tab. II aufgeführten Ergebnisse abgeschätzt, welche procentualen Ausbeuten an Tritanol nach Abzug der Ausbeuten, die den Diphenylmetallen zuzuschreiben sind, dem Phenyl-lithium in den Komplexen zugeordnet werden müssen. Die auf ein Mol der Komplexe bezogenen Werte findet man in der zweiten Reihe der Tab. III[9]).

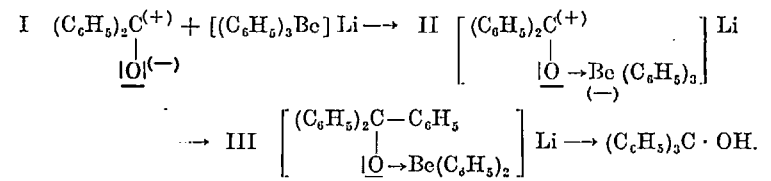
Tab. III

$[(C_6H_5)_3Me]\,Li$	Be	Mg	Zn	Cd	$[(C_6H_5)_7Zn_2]\,Li_3$
Tritanol in Proc. auf alle 3 (bzw. 7) Phenylgruppen bezogen	31	81	18	32	32
Tritanol in Proc. durch Schätzung einem Mol Komplex zugeordnet	45	100	54	96	100

Den abgeschätzten Tritanol-Ausbeuten kommt zwar nur eine grob qualitative Bedeutung zu, aber sie gestatten einen Vergleich mit den bei der Metallierung des Fluorens erhaltenen Ausbeutezahlen, der zu sicheren Konsequenzen führt.

[9]) Die Abschätzung sei am Beispiel des Triphenyl-beryllium-lithiums verdeutlicht: Wenn von 33 Molekeln des Komplexes (entsprechend rund 100 Phenylgruppen) 15 mit Benzophenon unter Bildung von Tritanolat reagiert haben, sind 15 Molekeln Diphenyl-beryllium freigeworden. Diese können nun ihrerseits bei einer Ausbeute von 55% (Tab. II) 16 Molekeln Tritanol liefern. Die gefundenen 31% (1. Reihe der Tab. III) setzen sich also aus 15% vom Phenyl-lithium des Komplexes und 16% vom Diphenyl-beryllium her zusammen. Da sich weiterhin der so errechnete Wert von 15% auf alle drei im Komplex gebundenen Phenyle verteilt, ist er für das eine dem Phenyl-lithium zugehörige Phenyl mit jeweils 3 zu multiplizieren. Man erhält so den in Tab. III für Triphenyl-beryllium-lithium aufgeführten Wert 45%.

Aus dem Befund, daß Triphenyl-beryllium-lithium mit Benzophenon Tritanol liefert, obwohl es sich Fluoren gegenüber indifferent verhält, also keine Neigung zur Dissoziation zeigt, folgt zwangsläufig, daß dieser Komplex als Ganzes mit dem Keton in Reaktion tritt. Dazu ist er im Gegensatz zum Tetraphenyl-borlithium[1]) und Tetraphenyl-aluminium-lithium[2]) befähigt, da er zum Unterschied von diesen am Zentralatom eine Oktettlücke hat, die z. B. durch Bindung einer Äthermolekel an das Beryllium zu einer Achterschale aufgefüllt werden kann. Bei der Einwirkung von Benzophenon wird sich der Komplex mit der mesomeren Grenzform des Ketons (I) zu dem Addukt II vereinigen, in dessen Bereich eine Phenylgruppe vom Beryllium zum Kohlenstoff mitsamt seinem bindenden Elektronendublett abwandert (II → III):



Für die intermediäre Bildung der Anlagerungsverbindung II spricht auch das vorübergehende Auftreten einer gelben Farbe bei der Umsetzung, die auf das Carbeniumion im Addukt II (Halochromie) zurückzuführen ist. Der Chemismus der Carbinolbildung ist also derselbe wie bei der Umsetzung von Triphenyl-aluminium mit Benzophenon, die nach G. Wittig und O. Bub[2]) über die Molekülverbindung zwischen metallorganischer Komponente und Keton erfolgt.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Triphenyl-magnesium-lithium. Seine Reaktionsfreudigkeit gegenüber Benzophenon (Tab. III) ist darauf zurückzuführen, daß die komplexbildende Tendenz beim Magnesium als Zentralatom mit seinem gegenüber Beryllium größeren Volumen weniger als bei diesem ausgeprägt ist, und daß daher der metallorganische Komplex über seine Komponenten mit dem Keton Tritanol liefert. Auf eine Dissoziation weist ja das Verhalten der Komplexverbindung gegenüber Fluoren hin. Daher wird auch das Triphenyl-magnesium-lithium weniger geneigt sein, mit Benzophenon eine Anlagerungsverbindung zu bilden und — wenn überhaupt — nur zu einem geringen Bruchteil mit seinem Komplex als Ganzem an der Tritanol-Bildung beteiligt sein. Dafür, daß der Komplex sich in seinem reaktiven Verhalten wie eine Mischung seiner Komponenten verhält, sprechen die Ausbeuten an Tritanol bei der Umsetzung des Komplexes mit drei, des Diphenyl-magnesiums mit zwei und des Phenyl-lithiums mit einem Mol Benzophenon unter sonst gleichen Bedingungen.

Tab. IV

Hydrolyse nach	$(C_6H_5)_2Mg$	$[(C_6H_5)_2Mg]Li$	$C_6H_5 \cdot Li$
5 min	44	60	78
1 Std.	67	81	99

Wie aus der Tab. IV zu entnehmen ist, sind die Tritanol-Ausbeuten des Komplexes nahezu gleich den Prozentzahlen, die durch Mittelung der aus den Komponenten erhalten werden.

Sowohl bei der Metallierung des Fluorens wie bei der Addition an Benzophenon stellte sich heraus, daß nächst dem Triphenyl-beryllium-lithium das Triphenyl-zink-lithium die größte Stabilität besitzt. Während dieser Komplex nach einstündiger Reaktion 54% Tritanol lieferte, hatte sich das Heptaphenyl-dizink-trilithium in seiner ersten Dissoziationsstufe quantitativ umgesetzt.

Wieder ist das Triphenyl-cadmium-lithium mit seinem gegenüber dem Zinkkomplex größeren Zentralatom die reaktionsfähigere Verbindung. Wie bereits die hier ausbleibende Verfärbung bei der Umsetzung mit Benzophenon andeutet und die hohe Tritanol-Ausbeute (96%) bestätigt, reagiert der Komplex nicht in seiner geschlossenen Einheit, sondern über seine Komponenten hinweg.

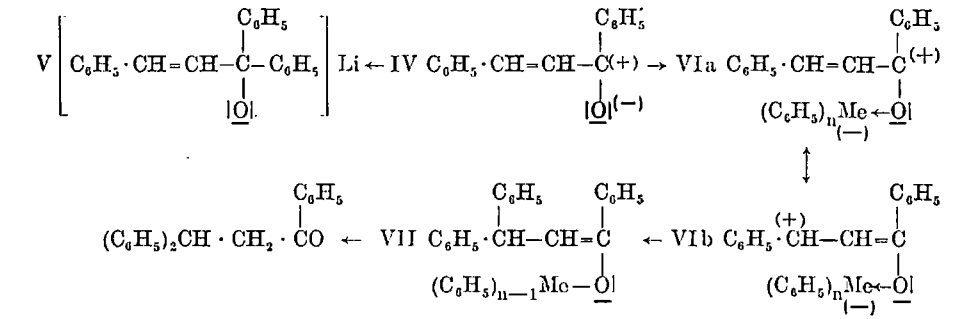
Aus der Gegenüberstellung der Resultate bei der Fluoren-Metallierung und der Tritanol-Bildung folgt, daß die Entwicklung einer Reihe der Komplexbeständigkeit bei Anwendung der zweiten Methode auf Schwierigkeiten stößt, da die Verbindungen bei ihrer Anlagerung an Benzophenon auch mit ihrem undissoziierten Komplex reagieren können, was bei der Metallierung des Fluorens ausgeschlossen erscheint.

Verhalten der Komplexe gegenüber Benzal-acetophenon

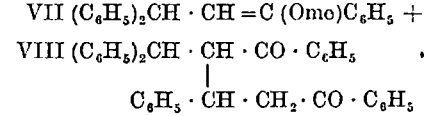
Es wurde nun das Verhalten der Komplexverbindungen gegenüber Benzal-acetophenon geprüft, da dieses ungesättigte Keton metallorganische Reagenzien je nach deren Natur verschiedenartig addiert. Untersuchungen von E. P. Kohler[10]), H. Gilman und R. H. Kirby[11]), ferner von A. Lüttringhaus und K. Scholtis[12]) zusammen mit den von G. Wittig und O. Bub[2]) hierzu entwickelten theoretischen Vorstellungen ergeben das folgende Bild. Verbindungen wie Phenyl-kalium und Phenyl-calcium-jodid mit stark

[10]) Am. Soc. **55**, 1073 (1933).
[11]) Am. Soc. **63**, 2048 (1941).
[12]) A. **557**, 70 (1947). Das andersartige Verhalten von Grignard-verbindungen in Gegenwart von Schwermetallsalzen nach M. S. Kharasch und D. C. Sayles (Am. Soc. **64**, 2972 (1942)) ist auf das intermediäre Auftreten von Radikalen zurückzuführen.

polarer metallorganischer Bindung lagern sich in 1,2-Stellung an Benzal-acetophenon zum Diphenyl-styryl-carbinol an (IV → V), da sich das vom kationischen Metall ablösende Phenyl-anion in die Oktettlücke am 2-Kohlenstoffatom der mesomeren Grenzform IV einschieben kann. Metallorganische Verbindungen hingegen mit komplexbildendem Zentralatom wie die Phenylderivate des Aluminiums, Berylliums, Magnesiums, Zinks und Cadmiums addieren sich in 1,4-Stellung unter Bildung von Diphenyl-propiophenon, da zunächst die Anlagerungsverbindung VI gebildet wird, in der das Phenyl infolge seiner Nachbarschaft zum 4-Kohlenstoffatom zu diesem abwandern kann (VIb → VII):



Das Enolat VII reagiert unter Umständen mit noch vorhandenem Benzal-acetophenon im Sinne einer Michaelschen Addition weiter zum β-Phenyl-γ-benzoyl-γ-benzhydryl-butyrophenon (VIII):



Mit der intermediären Bildung von den Addukten VI werden auch die Verfärbungen verständlich gemacht, die bei der Vereinigung der komplexbildenden metallorganischen Verbindungen mit dem ungesättigten Keton in Lösung zu beobachten sind. Anlaß zur „Halochromie" gibt die Mesomerie zwischen den Grenzformen VIa und VIb mit ihren positiv geladenen 2- bzw. 4-Kohlenstoffatomen. Mit Phenyl-lithium, das sich zu 84% in 1,2-Stellung, aber immerhin doch zu 16% in 1,4-Stellung addiert, färbt sich die schwach gelbe Lösung des Benzal-acetophenons deutlich tiefer gelb. Die Neigung des Phenyl-lithiums zur Autokomplexbildung, auf die S. 184 zurückzukommen ist, läßt das einsehen.

Man sollte nun erwarten, daß die besprochenen metallorganischen Komplexverbindungen, sofern sie in einem Dissoziationsgleichgewicht Phenyl-lithium abspalten, mit Benzal-acetophenon

Diphenyl-styryl-carbinol liefern, dessen Nachweis also ein Indicium für den Komplexzerfall wäre.

Zunächst wurden die Diphenylmetalle auf ihre Reaktionsfähigkeit gegenüber dem ungesättigten Keton geprüft. Nach Vereinigung der Partner in ätherischer Lösung, bei der schon die goldgelben bis orangeroten Farbtönungen auf eine 1,4-Addition hinwiesen, wurden die Ansätze sofort mit Wasser zersetzt. In keinem Falle ließ sich Diphenyl-styryl-carbinol isolieren; man erhielt ausschließlich das Diphenyl-propiophenon (VII) und gegebenenfalls das Diketon VIII. Die gefundenen Ausbeuten sind in der folgenden Tab. V zusammengestellt.

Tab. V

$(C_6H_5)_2Me$	Be	Mg	Zn	Cd[13])
Keton VII in Proc.	58	94	12	0
Diketon in Proc.	0	0	16	0
Summe in Proc.	58	94	28	0

Anschließend wurden die Komplexverbindungen mit Benzal-acetophenon umgesetzt und die Reaktionsmischungen wieder sofort hydrolysiert. Die erhaltenen Ausbeuten findet man in der ersten Rubrik der Tab. VI. Wie das bereits bei den Ansätzen mit Benzophenon beschrieben ist, schätzte man die Ausbeuten, die auf die Reaktion der Komplexe selbst bzw. des abdissoziierten Phenyllithiums zurückgehen, so ab, daß man die aus Tab. V zu entnehmenden Ausbeutezahlen, die den sekundär entstehenden Diphenylmetallen zuzuschreiben sind, abzog. Die Differenzbeträge wurden auch hier wieder in Prozent auf ein Mol Komplex umgerechnet und sind in der zweiten Rubrik der Tab. VI zusammengestellt.

Bei einem Vergleich der in der zweiten Rubrik der Tab. VI zusammengestellten Gesamtausbeuten mit den in der zweiten Rubrik der Tab. III aufgeführten Tritanol-Ausbeuten fällt auf, daß sich die Komplexverbindungen hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber Benzophenon und Benzal-acetophenon in die gleiche Reihe abgestufter Reaktionsfähigkeiten: Be < Zn < Cd und Mg ordnen. Ob dabei der Cadmiumkomplex vor oder hinter den Magnesiumkomplex tritt, muß im Hinblick auf die Versuchsgenauigkeit dahingestellt bleiben.

Daß bei der Umsetzung mit Benzal-acetophenon trotz der sehr kurzen Reaktionszeit von einer Minute hohe Ausbeuten erzielt

[13]) Diphenyl-cadmium bildet erst nach mehrtägigem Stehenlassen mit Benzal-acetophenon und nach anschließendem 8-stündigen Erhitzen auf 100° Diphenyl-propiophenon; unter diesen Bedingungen nahezu quantitativ, wie eigene Versuche lehrten.

Tab. VI

$[(C_6H_5)_3Me]Li$	Be	Mg	Zn	Cd	$[(C_6H_5)_7Zn_2]Li_3$
Carbinol V in Proc.	0	0,4	10	7	12
Keton VII in Proc.	41	95	0	22	0
Diketon VIII in Proc.	0	0	24	1,8	32
Gesamtausbeute in Proc. auf alle vorhandenen Phenyle bezogen	41	95	34	31	51
Carbinol V in Proc.	0	1	30	21	42
Keton VII in Proc.	60	95	0	66	0
Diketon VIII in Proc.	0	0	39	6	58
Gesamtausbeute in Proc. durch Schätzung einem Mol Komplex zugeordnet	60	96	69	93	100

wurden, hängt damit zusammen, daß die zunächst augenblicklich entstehenden Anlagerungsverbindungen der Komplexe bzw. Diphenylmetalle vom Typus VI eine Phenylgruppe hier rasch zum positiv geladenen 4-Kohlenstoffatom hinüberwechseln lassen, da dieses im Gegensatz zu dem Carbeniumion des Adduktes II über eine Fünfring-Konstellation in die Nachbarschaft des Phenyls gelangt. Dafür spricht außer den wieder zu beobachtenden Farbtönungen die Feststellung, daß bei der Addition an das ungesättigte Keton überwiegend die Produkte der 1,4-Anlagerung gefaßt werden. Aus der sehr großen Ausbeute an Diphenyl-propiophenon (95%) beim Triphenyl-magnesium-lithium ist zu schließen, daß hier der Komplex überwiegend als Ganzes reagiert; die Anlagerung vollzieht sich so schnell, daß ihm kaum Zeit gelassen wird, Phenyl-lithium abzuspalten, das bei seiner 1,2-Addition nur 1% Diphenyl-styryl-carbinol entstehen läßt. Mit Triphenyl-beryllium-lithium, das nach den oben besprochenen Versuchen keine Neigung zur Dissoziation zeigt, wurde daher auch kein Carbinol (V) erhalten[14]).

Daß auch die anderen Komplexverbindungen überwiegend in ihrem geschlossenen Verband reagieren, zeigt sich besonders eindrucksvoll beim Triphenyl-cadmium-lithium, das Diphenyl-

[14]) Auffällig bleibt das Verhalten des Triphenyl-zink-lithiums, das neben einer verhältnismäßig hohen Ausbeute an Carbinol V (30%) sonst ausschließlich das Diketon VIII mit 39% liefert.

propiophenon in einer Ausbeute von 66% neben 6% Diketon VIII liefert; denn Diphenyl-cadmium bleibt unter diesen Bedingungen (Tab. V) ohne Einwirkung auf das ungesättigte Keton. Da gleichzeitig bei der Umsetzung des Komplexes Diphenyl-styryl-carbinol zu 21% isoliert wurde, das nur der Reaktion des freien Phenyllithiums entstammen kann, und da fernerhin die Umsetzung in der sehr kurzen Zeit einer Minute vollzogen wurde, läßt sich abschätzen, daß die ätherische Lösung des Cadmiumkomplexes zu einem erheblichen Teil (etwa 20%) in seine metallorganischen Komponenten dissoziiert ist[14]).

Der bemerkenswerte Befund, daß sich Triphenyl-cadmium-lithium rasch an Benzal-acetophenon zu addieren vermag, während Diphenyl-cadmium unter diesen Bedingungen dazu nicht befähigt ist, kann wohl so erklärt werden, daß dem als Zentralatom fungierenden Cadmium durch Bindung des dritten (dem außerordentlich reaktiven Phenyl-lithium entstammenden) Phenyls förmlich ein Elektronen-sextett aufgezwungen wird, das nun bestrebt ist, sich durch Anlagerung von Benzal-acetophenon über den negativ geladenen Sauerstoff an das Cadmium zu einem Oktett zu ergänzen. Für derartige Zwangszustände sprechen neben der erhöhten Reaktionsfähigkeit von Komplexverbindungen auch Erscheinungen der Selbstzersetzung, auf die noch zurückzukommen ist.

Abschließend sei hervorgehoben, daß sich Diphenyl-styryl-carbinol ausschließlich mit den Komplexen gebildet hat, bei denen bereits aus der Metallierung des Fluorens auf eine Dissoziation in die Komponenten geschlossen wurde. Beide Methoden — Addition an Benzal-acetophenon und Metallierung des Fluorens führen zu dem übereinstimmenden Ergebnis, daß Triphenyl-beryllium-lithium als Anfangsglied in der Stabilitätsreihe der Komplexe zu den nicht zerfallenden Komplexverbindungen wie das Tetraphenylbor-lithium und das Tetraphenyl-aluminium-lithium gehört.

Erscheinungen der Selbstzersetzung bei Komplexverbindungen

Während, wie eingangs schon erwähnt, Triphenyl-beryllium-lithium noch beim Erhitzen auf 200° unverändert bleibt, beginnt sich das Diphenyl-beryllium schon bei 160° unter Verfärbung zu zersetzen. Die Komplexbildung erhöht also hier die Stabilität der metallorganischen Verbindung. Auch mit diesem Verhalten nimmt der Berylliumkomplex eine Sonderstellung unter den aufgeführten Addukten ein. Alle übrigen Komplexverbindungen, bei denen in Lösung eine Dissoziation in ihre metallorganischen Komponenten nachgewiesen wurde, sind zersetzlicher als die zugehörigen Diphenylmetalle. Während das Triphenyl-magnesium-lithium sich bei

212° zersetzt, bleibt das Diphenyl-magnesium noch bei 250° unverändert. Triphenyl-zink-lithium zersetzt sich bei 164—166°, also bei einer Temperatur, bei der das Diphenyl-zink sich unverändert destillieren läßt. Triphenyl-cadmium-lithium schwärzt sich schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Bildung metallischen Cadmiums, während Diphenyl-cadmium beständig ist.

Einen Einblick in den Chemismus der Zersetzungsvorgänge erhielt man, als man das Verhalten der Komplexverbindungen in Lösung verfolgte. Beim Lösen von Heptaphenyl-dizink-trilithium in 80° warmem Xylol färben sich die Kristalle vorübergehend intensiv rot und allmählich scheidet sich metallisches Zink ab. Bei Zugabe von Dioxan oder Tetrahydrofuran zu dem Zinkkomplex tritt die rote Farbe schon in der Kälte auf; aus der Dioxanlösung ließ sich neben Triphenyl-zink-lithium Diphenyl und aus der Tetrahydrofuranlösung neben Diphenyl metallisches Zink isolieren. Unter den möglichen Reaktionen erscheint uns die nach folgendem Schema verlaufende Zersetzung nicht ausgeschlossen:

$$[(C_6H_5)_7Zn_2]\,Li_3 \rightarrow 2\,(C_6H_5)_2Zn \cdot Li + C_6H_5 \cdot Li + C_6H_5 \cdot C_6H_5,$$

$$2\,(C_6H_5)_2Zn \cdot Li \rightarrow [(C_6H_5)_3Zn]\,Li + C_6H_5 \cdot Li + Zn.$$

Ob das freiwerdende Phenyl-lithium im Sinne einer Ätherspaltung des Dioxans bzw. Tetrahydrofurans verbraucht wird, ließ sich nicht feststellen. Die intensiv rote Farbe, die vorübergehend zu beobachten ist, wäre danach auf die kurzlebige Verbindung $(C_6H_5)_2Zn{\cdot}Li$ zurückzuführen, die einem Addukt von metallischem Lithium an Diphenyl-zink entspricht. Derartige tieffarbige Komplexe sind bekannt und isoliert worden; z. B. das orangegelbe Triphenyl-bor-natrium[15]), das rote Diphenyl-zinn-dinatrium[16]) und das dunkelrote Diphenyl-wismut-natrium[17]).

Auch bei der Umsetzung der Diphenylmetalle mit Trityl-natrium erhielt man Addukte, die eine in der zu erwartenden Reihenfolge zunehmende Zersetzlichkeit zeigten. Während die rote Lösung des Trityl-natriums in Äther bei der Einwirkung von Triphenyl-aluminium zu einer hellorangen Farbe verblaßt, wobei sich die Einlagerungsverbindung

$$[(C_6H_5)_3C \rightarrow Al\,(C_6H_5)_3]\,Na$$

in gelblichen Nadeln abscheidet[2]), bleiben die Lösungen bei der Umsetzung mit den Diphenylmetallen unverändert rot. Aber auch hierbei bilden sich wohl definierte Addukte, die als tiefrote Kristalle der Zusammensetzung

$$[(C_6H_5)_3C \rightarrow Me\,(C_6H_5)_2]\,Na$$

[15]) E. Krause und H. Polack, B. **59**, 780 (1926).
[16]) R. F. Chambers und P. C. Scherer, Am. Soc. **48**, 1061 (1926).
[17]) H. Gilman und H. L. Yablunky, Am. Soc. **63**, 212 (1941).

zu isolieren sind. Das Diphenyl-trityl-beryllium-natrium und das Diphenyl-trityl-zink-natrium kristallisieren mit zwei Molekeln Äther aus, das Diphenyl-trityl-zinn-natrium mit einer Molekel[18]).

Der Zinkkomplex schied beim Erwärmen seiner ätherischen Lösung auf 50° metallisches Zink als Spiegel an der Gefäßwand ab. Auch schmilzt er im Gegensatz zum Beryllium-komplex unter Zersetzung.

Das Diphenyl-trityl-cadmium-natrium ist so zersetzlich, daß es nicht in substantia zu isolieren war. Wenn man die für sich allein beständigen Lösungen des Trityl-natriums und Diphenyl-cadmiums in Äther vereinigt, scheidet sich schon bei gewöhnlicher Temperatur sofort metallisches Cadmium als schwarzer Niederschlag ab. Außerdem bildete sich Hexaphenyl-äthan, das bei der Aufarbeitung des Ansatzes an der Luft in 95-proc. Ausbeute als Ditrityl-peroxyd zu fassen war.

Schematisch kann der Zersetzungsvorgang so formuliert werden:

$$2\,[(C_6H_5)_2Cd \leftarrow C(C_6H_5)_3]\,Na \rightarrow 2\,(C_6H_5)_2Cd \cdot Na + (C_6H_5)_3C \cdot C(C_6H_5)_3,$$

$$2\,(C_6H_5)_2Cd \cdot Na \rightarrow [(C_6H_5)_3Cd]\,Na + C_6H_5 \cdot Na + Cd.$$

Wenn man bedenkt, daß nur die ein Dissoziationsgleichgewicht bildenden Komplexe zersetzlich sind, wäre auch zu erwägen, ob das Hexaphenyl-äthan nicht über das wenn auch kurzlebige Addukt IX entsteht:

$$2\,[(C_6H_5)_2Cd \leftarrow C(C_6H_5)_3]\,Na \rightarrow IX\,[(C_6H_5)_2Cd\,(C(C_6H_5)_3)_2]\,Na_2 + (C_6H_5)_2Cd,$$

$$[(C_6H_5)_2Cd(C(C_6H_5)_3)_2]\,Na_2 \rightarrow 2\,C_6H_5 \cdot Na + Cd + (C_6H_5)_3C \cdot C(C_6H_5)_3.$$

Welche von beiden Auffassungen zutrifft, ließe sich erst durch weitere Versuche klären. Die Befunde, daß derartige Trityl-komplexe zersetzlicher als die entsprechenden Triphenyl-metall-lithium-Verbindungen sind, und daß sich bei jenen nicht Diphenyl, sondern Hexaphenyl-äthan bildet, weisen darauf hin — unabhängig davon, welche der beiden Interpretationen für den Zersetzungsprozeß die richtige ist —, daß hier Radikale im Spiele sind. Das Zentralatom Cadmium und, wenn auch schwieriger, Zink können durch Elektronenaufnahme in den metallischen Zustand übergehen, da das Trityl-anion besonders dazu befähigt ist, durch Abgabe eines Elektrons in das Trityl-radikal überzugehen.

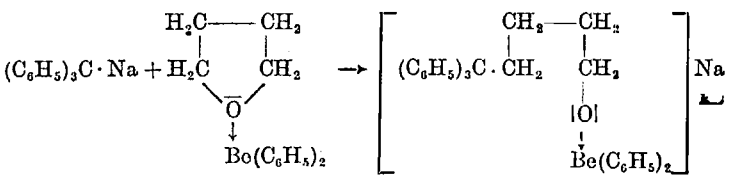
Aus einer Mischung von Diphenyl-quecksilber und Tritylnatrium in Äther ließ sich auch nach längerem Erhitzen kein metallisches Quecksilber in Freiheit setzen, obwohl es bekanntlich edler als

[18]) Bei der Umsetzung von Diphenyl-magnesium mit Trityl-natrium kristallisierte lediglich dieses, durch Diphenyl-magnesium verunreinigt, wieder aus.

das Cadmium ist. Dieses Ergebnis ist wichtig, da es die hier vertretene Auffassung stützt, daß die beschriebenen Zersetzungen unter Metallabscheidung nur über Komplexverbindungen erfolgen. Diphenyl-quecksilber ist kein Komplexbildner[19]).

Dieselben Zersetzungserscheinungen wie in Äther zeigten das Diphenyl-trityl-zink-natrium und Diphenyl-trityl-cadmium-natrium in einer Lösung von Tetrahydrofuran. Unter gleichen Versuchsbedingungen lieferte der Zinkkomplex neben der unveränderten Ausgangsverbindung 11% Ditrityl-peroxyd, der Cadmiumkomplex dagegen 86% — entsprechend der allgemein zu beobachtenden größeren Zersetzlichkeit der Cadmiumderivate.

Ganz anders verhielt sich das Diphenyl-trityl-beryllium-natrium. Eine äquimolekulare Mischung von Diphenyl-beryllium und Trityl-natrium in Tetrahydrofuran lieferte nach dreistündigem Erhitzen auf 100° in 57-proc. Ausbeute 5,5,5-Triphenyl-pentanol. Daneben wurde Tritan isoliert, das bei der Hydrolyse des noch unangegriffenen Trityl-natriums entstanden ist. Diphenyl-beryllium zeigt also das gleiche Verhalten wie Triphenyl-bor und Triphenyl-aluminium[2]), die allerdings schon bei gewöhnlicher Temperatur das Tetrahydrofuran in Gegenwart von Trityl-natrium aufspalten. Der Vorgang ist daher entsprechend zu formulieren:



Das Diphenyl-magnesium schließlich zersetzt in Gegenwart von Trityl-natrium weder Tetrahydrofuran noch bildet es einen thermisch instabilen Komplex wie das Diphenyl-zink und -cadmium.

Molekulargewichte lithiumorganischer Verbindungen und Komplexe

Die S. 173 aufgestellte Stabilitätsreihe metallorganischer Komplexverbindungen kann man durch Hinzufügen des Tetraphenyl-bor-lithiums[1]) und Tetraphenyl-aluminium-lithiums[2]) ergänzen. Sie gehören an den Kopf der Folge, da sie noch beständiger als das Triphenyl-beryllium-lithium sind. Wenn auch auf chemischem Wege bewiesen werden konnte, daß die genannten drei Komplexe keine Tendenz zur Aufspaltung in ihre metallorganischen

[19]) Vgl. dazu M. S. Kharasch und W. H. Urry, J. org. Chem. **13**, 111 (1948).

Komponenten zeigen, so erschien es doch wünschenswert, die Molekülgröße derartiger Komplexverbindungen physikalisch zu kontrollieren. Denn es ist damit zu rechnen, daß sie sich in Lösung assoziieren oder umgekehrt zum Teil in ihre Ionen zerfallen.

Zur Messung der Molekulargewichte wurde die ebullioskopische Methode angewandt, da für die Mehrzahl der untersuchten Verbindungen nur Äther als Lösungsmittel in Frage kam, in dem die Präparate beim Gefrierpunkt zu geringe Löslichkeit zeigen. Das Arbeiten unter Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit erforderte die Konstruktion eines Apparates, der im experimentellen Teil näher beschrieben ist. Molekulargewichtsbestimmungen mit Testsubstanzen (Benzoesäure, Brombenzol, Fluoren und Phenanthren) unter diesen Arbeitsbedingungen zeigten, daß die gefundenen Molekulargewichte um maximal ± 6% von den berechneten abwichen. Diese Meßgenauigkeit unter Einkalkulierung stets unter Kontrolle gehaltener geringfügiger Zersetzung des Äthers durch die metallorganischen Verbindungen genügte, um die gewonnenen Resultate für unsere Zwecke auszuwerten.

Zunächst wurde das Molekulargewicht des Phenyl-lithiums in siedendem Äther bestimmt, da diese metallorganische Verbindung zur Herstellung der oben besprochenen Komplexverbindungen verwendet wurde. Die Messung einer aus Diphenyl-quecksilber und metallischem Lithium bereiteten Lösung von Phenyl-lithium führte zu den Molekulargewichten, die aus der Kurve der Fig. 1 zu entnehmen sind (auf der Ordinatenachse ist stets das gefundene Molekulargewicht, auf der Abszissenachse die Konzentration in Mol gelöster Substanz pro Kilogramm Lösungsmittel angegeben).

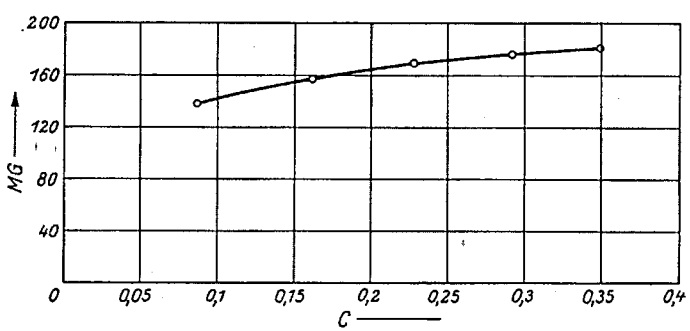
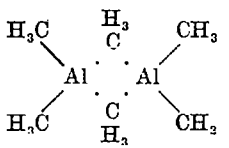


Fig. 1

Das Phenyl-lithium ($M_{ber.}$ 84) ist also stark assoziiert, und zwar in dem gemessenen Konzentrationsbereich angenähert dimer. Es liegt nahe, ihm die Formel $[Li(C_6H_5)_2]Li$ zuzuerteilen. Eine derartige

Autokomplexbildung ist verständlich, da das Lithium im Periodensystem dem Beryllium und Bor nahesteht, deren komplexbildende Tendenzen in der genannten Reihenfolge zunehmen. Wie bei dem Beryllium- und Borkomplex noch ausgeführt werden soll, ist das Lithium-kation durch Ionen-Dipol-Kräfte in die Komplexhülle hineingezogen. Daher seine große Löslichkeit in Äther, und daher dürfte das elektrische Leitvermögen sehr gering sein. Daß dabei die beiden Phenylgruppen die beiden Metallatome gleichwertig verbrücken, ist unwahrscheinlich. Denn das ebenfalls dimere Trimethyl-aluminium[20]), bei dem eine derartige Brückenbindung im Sinne des Formelbildes:



angenommen wird, ist eine ausgesprochen homöopolare Verbindung, während sich Phenyl-lithium, das in unpolaren Solventien wie Benzol unlöslich ist und verhältnismäßig hoch unter Zersetzung schmilzt, den heteropolaren Verbindungen nähert. Anscheinend vermittelt das Phenyl-lithium zwischen den Grenzfällen des Komplexsalzes und des homöopolaren Autokomplexes den Übergang, bei dem auch dem Lösungsmittel eine wichtige Rolle zufällt.

Auch für das Benzyl-lithium ($M_{ber.}$ 98) fand man Molekulargewichte, die in guter Näherung der dimeren Form entsprechen (Fig. 2).

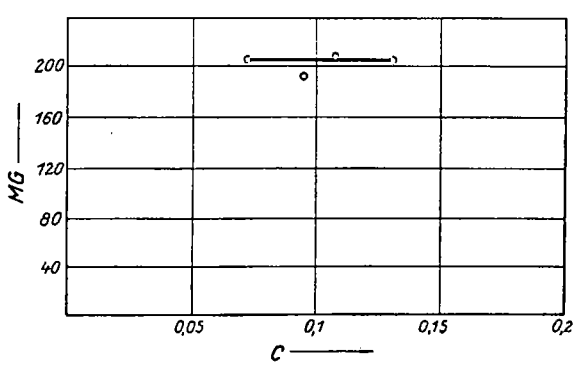


Fig. 2

[20]) W. Hückel, „Anorg. Strukturchemie", S. 518 (Stuttgart 1948).

Rein aliphatische Lithiumverbindungen sind den Molekulargewichtsbestimmungen nach stärker assoziiert[21]). Methyl-lithium bildet in siedendem Äther Aggregate von drei, Butyl-lithium von etwa 5 Molekeln. In siedendem Benzol erreicht diese letztere Verbindung das siebenfache des theoretischen Molekulargewichts; eine Assoziation, die der des Äthyl-lithiums[22]) in gefrierendem Benzol entspricht.

Die Molekulargewichtsbestimmungen einiger metallorganischer Komplexverbindungen führten zu den jetzt zu behandelnden Ergebnissen. Die Bestimmung des Tetraphenyl-bor-lithiums ($M_{ber.}$ 326) mußte wegen seiner zu geringen Ätherlöslichkeit in siedendem Aceton durchgeführt werden. Der Meßfehler beträgt hier allerdings, wie sich aus Testbestimmungen ergab, maximal ± 20%. Doch läßt sich aus der Kurve der Fig. 3 mit Sicherheit entnehmen, daß dieser Komplex über einen größeren Konzentrationsbereich in der monomeren Form vorliegt.

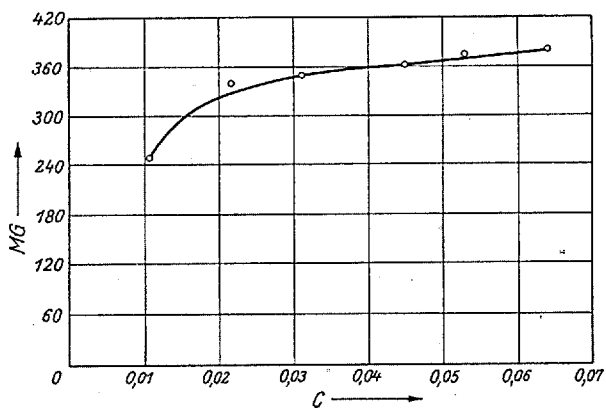


Fig. 3

Die zu niedrigen Werte bei den Anfangskonzentrationen deuten auf eine merkliche Ionendissoziation hin (eine thermische Dissoziation widerspricht allen Erfahrungen, die mit dieser Komplexverbindung gemacht wurden. So müßte das sich abspaltende Phenyl-lithium mit dem Aceton reagieren, was nicht der Fall ist). Das steht in Übereinstimmung mit dem Verhalten des Tetraphenyl-bor-lithiums in wäßriger Lösung, in der es die normalen Eigenschaften eines in seine Ionen zerfallenden Komplexsalzes zeigt, das z. B. mit Kaliumionen momentan das in Wasser unlösliche Tetraphenyl-bor-kalium bildet.

[21]) Die experimentellen Unterlagen finden sich in der Dissertation von G. Lange (Tübingen 1950).

[22]) F. Hein und H. Schramm, Ztschr. f. physik. Chem. **151**, 234 (1930).

Aus Xylol umkristallisiertes, lösungsmittelfreies Triphenyl-beryllium-lithium ($M_{ber.}$ 247) ergab, wie aus Fig. 4 hervorgeht, ein über einen größeren Konzentrationsbereich fast konstantes Molekulargewicht von 320 in siedendem Äther. Anscheinend assoziiert sich dieser Komplex zum Teil, was durch Messungen bei höheren Konzentrationen noch zu bestätigen wäre.

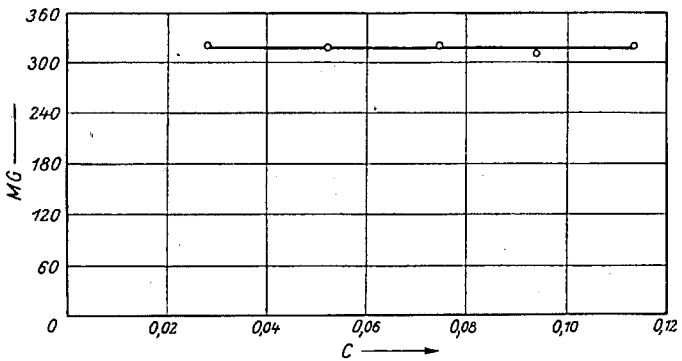


Fig. 4

Besonderes Interesse bot die Molekulargewichtsbestimmung der aus Diphenyl-zink und Phenyl-lithium hergestellten Komplexe Triphenyl-zink-lithium und Heptaphenyl-dizink-trilythium. Die Messungen in siedendem Äther wurden so vorgenommen, daß zunächst nach Zugabe von 4,37 mMol Diphenyl-zink dessen Molekulargewicht ermittelt wurde, das mit $M_{gef.}$ 265 um 20% über dem $M_{ber.}$ 220 liegt (Fig. 5, in der auf der Ordinatenachse

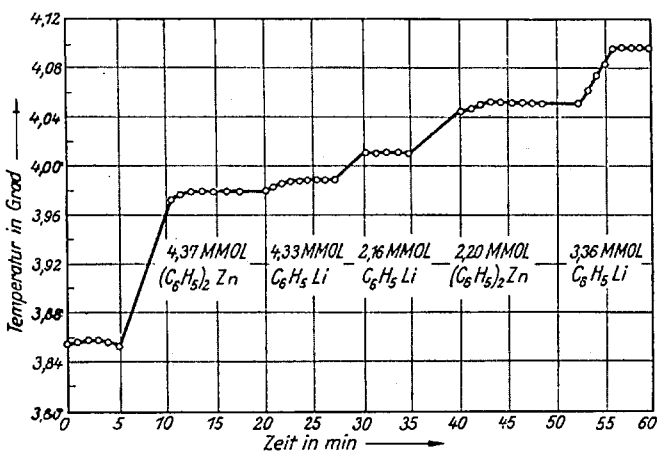


Fig. 5

die beobachteten Temperaturdifferenzen und auf der Abszissenachse die Versuchszeiten aufgetragen sind).

Bei weiterer Zugabe einer äquimolekularen Menge an Phenyllithium (4,33 mMol) wurde nur eine schwache Siedepunktserhöhung beobachtet. Aus der Gesamtdifferenz des Temperaturanstieges errechnet sich das Molgewicht des Triphenyl-zink-lithiums ($M_{ber.}$ 304) mit 320; ein Beweis dafür, daß diesem Komplex eine größere Stabilität zukommt. Beim nochmaligen Zusatz von Phenyllithium (2,16 mMol) bis zum Molverhältnis Diphenyl-zink/Phenyllithium wie 2:3 stellte man ein erneutes Ansteigen des Siedepunktes fest. Da das hieraus sich ergebende Molekulargewicht 314 sehr erheblich von dem berechneten des Heptaphenyl-dizink-trilithiums ($M_{ber.}$ 691) abweicht, muß dieser Komplex bei der Temperatur des siedenden Äthers zu einem beträchtlichen Procentsatz in seine Komponenten Triphenyl-zink-lithium und Phenyl-lithium zerfallen sein. Dafür spricht auch die in diesem Zusammenhang gemachte Beobachtung, daß der Gilman-Test mit Heptaphenyldizink-trilithium nur in der Kälte negativ ausfällt, aber nicht in siedendem Äther.

Es wurde nun soviel Diphenyl-zink (2,20 mMol) zugegeben, daß das Verhältnis Diphenyl-zink/Phenyl-lithium wieder 1:1 betrug. Aus der Siedepunktserhöhung ergibt sich das Molgewicht 306, das dem des Triphenyl-zink-lithiums sehr nahekommt. Eine erneute Zugabe von Phenyl-lithium (3,36 mMol) zur Bildung des Heptaphenyl-dizink-trilithiums führte wieder zu einem Temperaturanstieg, der auf den Zerfall des Komplexes hinweist.

Schließlich wurden die Molekulargewichte von Diphenylquecksilber allein und in Gegenwart von Phenyl-lithium in siedendem Äther gemessen. Die bereits auf chemischem Wege gewonnene Erkenntnis, daß die quecksilber-organische Verbindung keinerlei Neigung zur Komplexbildung besitzt, wurde hierbei bestätigt. Wie aus der Fig. 6 zu ersehen ist, beobachtete man bei den Molekulargewichtsbestimmungen in Äther, dem abwechselnd äquimolekulare Mengen an Diphenyl-quecksilber und Phenyl-lithium zugesetzt wurden, Siedepunktserhöhungen, die zu hinreichender Übereinstimmung mit den berechneten Werten der Komponenten allein führten (Diphenyl-quecksilber: $M_{ber.}$ 355 und $M_{gef.}$ 343, 397; Phenyl-lithium: $M_{ber.}$ 168 und $M_{gef.}$ 179, 164).

Zusammenfassend läßt sich zu den Ergebnissen der Molekulargewichtsbestimmungen sagen, daß sie für die metallorganischen Komplexverbindungen die Auffassungen bestätigen, die bereits ihr chemisches Verhalten aufdrängte. Darüber hinausgehend aber muß aus den ermittelten Molekülgrößen der untersuchten Komplexe geschlossen werden, wie das bereits beim Tetraphenyl-bor-lithium an-

gedeutet wurde, daß sie in siedendem Äther nur wenig oder gar nicht zur Ionendissoziation neigen. Die gleichen Verhältnisse der Ionenassoziation konnten H. v. Halban und B. Szigeti[23]) bei substituierten Ammonium-pikraten nachweisen, wenn sie diese in

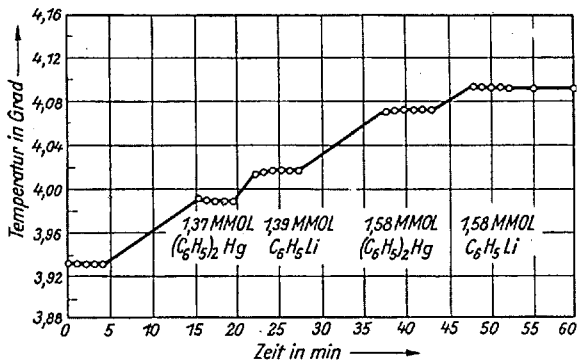


Fig. 6

Solventien mit verhältnismäßig kleinen Dielektrizitätskonstanten lösten. Nach ihrer experimentell begründeten Auffassung reicht unter diesen Umständen die Solvatation nicht aus, um die Ionen frei beweglich zu machen. Bei unsren metallorganischen Komplexverbindungen werden offenbar die Lithium-kationen in den Komplexbereich hineingezogen und erst unter dem solvatisierenden Einfluß des Wassers frei beweglich, wie das Verhalten des in Wasser unzersetzt löslichen Tetraphenyl-bor-lithiums beweist. Noch drastischer sind die Eigenschaftsänderungen bei der Vereinigung gewisser Metallalkoholate, wie H. Meerwein und Th. Bersin[24]) nachweisen konnten. Das Alkoxosalz $[Al(i\text{—}OC_3H_7)_4]_2Ca$ läßt sich i. V. unzersetzt destillieren, während die Calcium-alkoholate selbst unschmelzbar und nicht destillierbar sind. Kupfer-aluminium-äthylat $[Al(OC_2H_5)_4]_2Cu$ löst sich in Benzol mit dunkelblauer Farbe. Molekulargewichtsbestimmungen weisen darauf hin, daß Alkoxosalze, soweit sie untersucht wurden, monomer in Lösung gehen. Aus diesem Verhalten folgt, daß hier die Dissoziationsneigung bei Komplexbildung nicht verstärkt, sondern vielmehr unterdrückt wird. Bei diesen und den metallorganischen Komplexverbindungen wäre es sehr erwünscht, die Bindungsverhältnisse im Komplexbereich physikalisch zu untersuchen.

[23]) Helv. **20**, 746 (1937).
[24]) A. **476**, 118 (1929).

Beschreibung der Versuche

A. Darstellung der metallorganischen Komplexverbindungen

Triphenyl-beryllium-lithium

Diphenyl-beryllium[25]). 9 g Diphenyl-quecksilber vom Schmp. 124° bis 125°, 0,8 g Beryllium und 25 ccm trocknes Xylol wurden im verschlossenen Rohr (alle metallorganischen Umsetzungen unter Stickstoff!) 72 Stunden lang auf 150° erhitzt[26]). Danach wurde die noch heiße Lösung in ein Doppel-Schlenkrohr übergeführt, in dessen verbindendem Rohr eine 15a Gl-Fritte eingeschmolzen ist, und der Rückstand mit weiteren 25 ccm Xylol ausgezogen. Die vereinigten Lösungen waren frei von Diphenyl-quecksilber[27]) und zeigten positiven Gilman-Test. Beim Abkühlen auf —10° kristallisierte das Diphenyl-beryllium in sechseckigen Prismen aus, die noch zweimal umgelöst und i. V. bei 100° (der zweite Schenkel des Doppelrohres wurde dabei auf —70° gekühlt) 5 Stunden lang getrocknet wurden. Nach Abtrennung des zweiten Schenkels wurde das Präparat mittels der in Fig. 7 gezeigten Vorrichtung in Ampullen gefüllt.

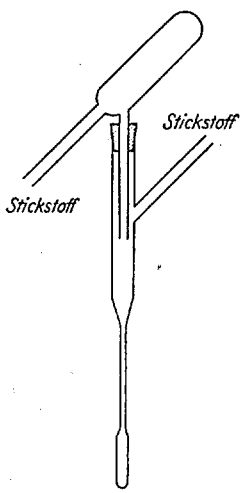


Fig. 7

Das Diphenyl-beryllium zersetzt sich unter Stickstoff bei 160° unter Braunfärbung, ohne zu schmelzen. An der Luft reagiert es unter Glüherscheinung. Es ist merklich löslich in Benzol und Xylol, leicht in Äther und Tetrahydrofuran unter Erwärmung.

Zur Analyse wurde der Inhalt einer Ampulle im Porzellantiegel 1 Stunde lang zur Bildung von Berylliumoxyd geglüht.

$C_{12}H_{10}Be$ (163,2) Ber. Be 5,53 Gef. Be 5,24

Triphenyl-beryllium-lithium. Im Doppel-Schlenkrohr wurden zu 1,28 g (7,87 mMol) Diphenyl-beryllium 7,9 ccm 1-n-Phenyl-lithium-Lösung (7,9 mMol) gegeben, die aus Diphenyl-quecksilber und Lithium in absol. Äther unter Zusatz von Glasscherben durch 2-tägig. Schütteln bereitet war. Das Diphenyl-beryllium ging unter Aufsieden des Äthers in Lösung (Gilman-Test negativ). Nach Verjagen des Äthers, zum Schluß i. V. bei 100° wurden zum Rückstand 20 ccm Xylol gefügt, aus dem man das Triphenyl-beryllium-lithium zweimal umkristallisierte. Nach Waschen mit Xylol und trocknem Benzin vom Sdp. 60—80° wurden die anscheinend rhombischen Prismen i. V. bei 100° getrocknet und in Ampullen eingeschmolzen.

Der Komplex löst sich in Äther unter Erwärmung und ist in Cyclohexan merklich, besser in Benzol oder Xylol löslich. Unter Stickstoff zersetzt er sich bei

[25]) Kristallisiertes Diphenyl-beryllium konnte nicht aus seiner ätherischen Lösung isoliert werden, die nach H. Gilman und R. H. Kirby [Am. Soc. **63**, 2046 (1941)] aus Berylliumchlorid und Phenyl-lithium hergestellt war.

[26]) Bei einem zweiten Ansatz konnte die Reaktion erst durch 24-stünd. Erhitzen auf 190° in Gang gebracht werden, wobei jedoch ein unreineres Präparat erhalten wurde. Der dabei verbleibende Rückstand diente als Katalysator für die neuen Ansätze bei 150°, die wieder zu reinen Produkten führten. Wahrscheinlich begünstigen geringe Mengen von zurückgebliebenem Diphenyl-beryllium seine Neubildung. Orientierende Versuche, die Umsetzung mit Quecksilber, Sublimat und Phenyl-quecksilberchlorid in Gang zu bringen, verliefen erfolglos.

[27]) Probe nach H. Gilman und K. E. Marple, Rec. **55**, 135 (1936).

198° unter Bildung von Diphenyl; beim langsamen Erhitzen löst er sich in dem gebildeten Diphenyl auf, eine rötliche, dann fast schwarze Schmelze bildend.

Zur Analyse wurde das abgewogene Präparat in heißem Wasser zersetzt, das entstandene Lithiumhydroxyd mit 0,1-n-Schwefelsäure gegen Phenolphthalein titriert und die Lösung mit conc. Schwefelsäure zur Trockne eingedampft. Nach Abrauchen mit Salpetersäure und dann wieder Schwefelsäure und nach Zugabe von Ammonium-carbonat erhitzte man das ganze 2 Stunden lang auf 400°, wobei Beryllium- und Lithiumsulfat verbleiben. Das Beryllium-sulfat wurde nun nach Lösen in Wasser mit 0,1-n-Natronlauge gegen Phenolphthalein titriert.

$C_{18}H_{15}BeLi$ (247,3) Ber. Be 3,65 Li 2,81
Gef. » 3,60 » 2,79

0,3 g Triphenyl-beryllium-lithium wurden in 10 ccm heißem gereinigten Dioxan gelöst, woraus der Komplex mit vier Molekeln Dioxan in farblosen Nadeln auskristallisiert.

$C_{34}H_{47}O_8BeLi$ (599,7) Ber. Be 1,50 Li 1,16
Gef. » 1,51 » 1,22

Triphenyl-magnesium-lithium

Im Doppel-Schlenkrohr wurden 0,93 g (5,2 mMol) Diphenyl-magnesium[28]) in 15 ccm Äther mit 6,2 ccm lithiumbromid-freier 0,84-n-Phenyl-lithium-Lösung (5,2 mMol) vereinigt. Das nach dem Verjagen des Äthers kristallin verbleibende Triphenyl-magnesium-lithium wurde i. V. bei 80° getrocknet und aus 20 ccm Xylol umkristallisiert. Man erhielt es in farblosen Blättchen, die nach 3-stünd. Trocknen bei 100° i. V. (der zweite Schenkel wurde auf —70° gekühlt) zu einem farblosen Pulver verwitterten. Es zeigt positiven Gilman-Test, ist merklich in Xylol und gut in Äther löslich, der sich dabei leicht erwärmt. Im geschlossenen Röhrchen unter Stickstoff zersetzt es sich bei 209—212° zu einem braunen Öl.

Zur Analyse wurde eine abgewogene Probe mit Wasser zersetzt, warm mit 0,1-n-Salzsäure gegen Methylorange titriert und nach Zusatz von überschüssiger 0,1-n-Natronlauge zurücktitriert. Aus der eingeengten Lösung fällte man nach Zusatz von Alkohol das Magnesium-carbonat, das nach zweimaligem Umfällen zum Oxyd verglüht wurde. Der Lithiumgehalt ergibt sich aus der Differenz.

$C_{18}H_{15}MgLi$ (262,6) Ber. Li 2,64 Mg 9,26
Gef. » 2,61 » 9,28

Zu einer Lösung von 5,2 mMol Triphenyl-magnesium-lithium in 25 ccm Äther fügte man 10 ccm Dioxan. Beim Abkühlen auf 0° kristallisierte der Komplex mit zwei Molekeln Dioxan in honiggelben Prismen aus. Nach Abgießen der Mutterlauge in den anderen Schenkel des Doppel-Schlenkrohres wurden die Kristalle mit zurückdestilliertem Lösungsmittel gewaschen, 5 Stunden bei 25° i. V. getrocknet, wobei der andere Schenkel auf —70° gekühlt wurde. Bei 140° verliert die Verbindung ihr Dioxan und wird farblos.

$C_{26}H_{31}O_4MgLi$ (438,8) Ber. Li 1,58 Mg 5,54
Gef. » 1,55 » 5,55

Triphenyl-zink-lithium und Heptaphenyl-dizink-trilithium

Triphenyl-zink-lithium

Diphenyl-zink[29]). 20 g feingepulvertes, wasserfreies Zinkchlorid[30]) wurden unter Kühlung mit 50 ccm Äther übergossen und hierzu wurde unter Rühren

[28]) W. Schlenk jun., B. **64**, 736 (1931).

[29]) Neue Darstellungsmethode unter Vermeidung von Diphenyl-quecksilber (vgl. K. A. Kozeschkow, A. N. Nesmejanow und W. J. Potrosow, B. **67**, 1138 (1934).

[30]) Entwässerung nach H. S. Schultze, Ztschr. anorg. Chem. **20**, 331 (1899).

soviel 1-n-Phenyl-lithium-Lösung hinzugetropft, bis eine hydrolysierte Probe Phenolphthalein rötete. Verbraucht wurden 280 ccm Lösung, also 95% d. Th. Nach Verjagen des Äthers wurde das Diphenyl-zink in einen Säbel hineindestilliert ($Sdp._{0,01}$ 160°), der einen Füllstutzen für Ampullen[31]) trägt. Das geschmolzene Präparat wurde unter Stickstoff in Ampullen gedrückt (Schmp. 104 bis 105°) und eine Probe aus Xylol umkristallisiert (Schmp. 106—107°). Ausbeute 20 g (65% d. Th.).

Triphenyl-zink-lithium. Zu einer Lösung von 1,6 g (7,3 mMol) Diphenylzink in 5 ccm Äther gab man 9 ccm einer 0,8-n-lithiumbromid-freien Phenyllithium-Lösung (7,2 mMol), verjagte das Lösungsmittel und trocknete i. V. bei 100°. Das braune Öl wurde in 10 ccm Xylol bei 100° gelöst und das bei 60° flockig ausfallende Triphenyl-zink-lithium zweimal umkristallisiert. Nach 3-stünd. Trocknen i. V. bei 100° bildete es ein hellgraues Pulver, das sich bei 164—166° unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung zersetzte. In Äther löst es sich unter Aufsieden, in Dioxan bildet sich unter Aufblähen und Erwärmung ein schwerlösliches Addukt.

Zur Analyse wurde der Inhalt einer Ampulle in heißem Wasser zersetzt und das Lithiumhydroxyd mit 0,1-n-Salzsäure gegen Phenolphthalein titriert. Dann wurde das Zinkhydroxyd mit conc. Salzsäure bis zum Farbumschlag von Methylorange aufgelöst und das Zink als Zink-mercuri-rhodanid bestimmt.

$C_{18}H_{15}ZnLi$ (303,6)	Ber.	Li 2,29	Zn 21,53
	Gef.	» 2,21	» 21,33

Aus seiner ätherischen Lösung fällt das Triphenyl-zink-lithium mit Dioxan in farblosen Kristallen aus, die 4 Molekeln Dioxan auf eine Komplexmolekel enthalten. Das bei 30° i. V. getrocknete Präparat (bei 100° gibt es Dioxan ab) schmilzt im verschlossenen Röhrchen unter Stickstoff bei 112—113°.

$C_{34}H_{47}O_8ZnLi$ (656,0)	Ber.	Li 1,06	Zn 9,97
	Gef.	» 1,065	» 9,98

Heptaphenyl-dizink-trilithium

Zu einer Lösung von 3 g (13,5 mMol) Diphenyl-zink in wenig Äther ließ man 20 ccm 1-n-Phenyl-lithium-Lösung (20 mMol) zutropfen, wobei erst jetzt der Gilman-Test positiv ausfiel. Die orangegelbe Lösung wurde i. V. bei 20° zu einem zähen rotbraunen Öl eingedampft, das in 30 ccm Xylol aufgenommen wurde. Bei längerem Stehenlassen bei 20° setzte sich das Heptaphenyl-dizink-trilithium in einem wie Grieß aussehenden Kristallbrei ab, der nach einmaligem Waschen mit Xylol bei 20° im Hochvakuum bei 0,02 Torr. getrocknet wurde.

Die farblose und nur an einzelnen Stellen rötlich verfärbte Substanz wird beim Erhitzen unter Stickstoff bei 215° schwarz.

$C_{42}H_{35}Zn_2Li_3$ (691,3)	Ber.	Li 3,01	Zn 18,91
	Gef.	» 3,11	» 18,93

Eine Lösung von 17,8 mMol Heptaphenyl-dizink-trilithium in 25 ccm Äther wurde mit 5 ccm Dioxan (wie stets durch Destillation über Benzophenonkalium gereinigt) versetzt. Dabei fiel eine uneinheitliche Substanz aus, die in den oberen Teilen (Präparat 1) hellrot und am Boden (Präparat 2) hellockerfarben war. Nach dem Abgießen des Lösungsmittels in den anderen Schenkel des Doppel-Schlenkrohres und nach dem zweimaligen Waschen mit zurückdestilliertem Lösungsmittel schieden sich aus der Waschflüssigkeit im anderen Schenkel rote Kristalle (Präparat 3) ab.

---

[31]) Zur Apparatur s. G. Wittig und Mitarbeiter, A. **563**, 118 (1949).

Nach dem Entfernen der überstehenden Mutterlauge, aus der 180 mg Diphenyl gewonnen wurden, trocknete man den Inhalt beider Rohre i. V. bei 25° 3 Stunden lang. Präparat 3 war der Analyse nach fast reines Triphenyl-zink-lithium·4 Dioxan (Gef. Li 1,09 Zn 9,85). Schmp. 97—103°. Das hellrote Präparat 1 war der Analyse nach eine Mischung der beiden Zinkkomplexe, und Präparat 2, das mechanisch unter Stickstoff abgetrennt wurde und bei 158—162° schmolz, hatte die Zusammensetzung von Heptaphenyl-dizink-trilithium · 5 Dioxan.

$C_{62}H_{75}O_{10}Zn_2Li_3$ (1131,8) Ber. Li 1,84 Zn 11,55
Gef. » 1,78 » 12,08

1 g davon in Dioxan färbte sich in der Kälte, stärker in der Hitze wieder rot. Nach der Zersetzung in Wasser ließen sich 100 mg Diphenyl isolieren.

Triphenyl-cadmium-lithium

Diphenyl-cadmium[32]). Zu einer Suspension von 17 g (62,5 mMol) fein gepulvertem wasserfreien Cadmiumbromid in 50 ccm Äther ließ man unter Rühren 125 ccm einer 1-n-Phenyl-lithium-Lösung (125 mMol) zutropfen. Hierauf wurde weiteres Cadmiumbromid (0,4 g) eingetragen, bis der positiv gewordene Gilman-Test wieder negativ ausfiel. Nach dem Verjagen des Äthers zuletzt i. V. bei 50° wurde der Rückstand in einem Doppel-Schlenkrohr über einer Jena-G4-Fritte mit 100 ccm Benzol mehrmals ausgezogen. Nach Waschen mit zurückdestilliertem Benzol und Trocknen i. V. bei 50° (der andere Schenkel war auf —70° abgekühlt) schmolz das Diphenyl-cadmium bei 168—170° unter leichter Zersetzung. Ausbeute 7,2 g, 43% d. Th.

Triphenyl-cadmium-lithium. 0,78 g (2,9 mMol) Diphenyl-cadmium wurden in 3,2 ccm 0,93-n-lithiumbromid-freier Phenyl-lithium-Lösung (3 mMol) gelöst und mit 10 ccm Dioxan versetzt. Das Triphenyl-cadmium-lithium · 4 Dioxan schied sich in farblosen Nädelchen ab, die sich allmählich schwarz färbten. Sie wurden mit zurückdestilliertem Lösungsmittel gewaschen und i. V. bei 25° getrocknet. Schmp. unter Stickstoff 82—84°.

Zur Analyse wurde der Komplex in überschüssiger 0,1-n-Salzsäure zersetzt und die Lösung mit 0,1-n-Kalilauge gegen Methylorange zurücktitriert. Der Cadmiumgehalt wurde durch Fällen des Cadmiumchlorids mit Pyridin gravimetrisch ermittelt, das Lithium ergab sich aus der Differenz.

$C_{34}H_{47}O_8CdLi$ (703,1) Ber. Li 0,99 Cd 15,97
Gef. » 1,00 » 15,32

B. Darstellung und Reaktionen des Triphenyl-zinn-lithiums

Diphenyl-zinn[33]). 57 g kristallisiertes Zinn-II-chlorid wurden zur Entwässerung mit 120 ccm Acetylchlorid und 150 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Absaugen und Trocknen i. V. bei 140° wurden 40 g (0,21 Mol) davon in wenig Äther suspendiert und unter Kühlung und Rühren innerhalb 4 Stunden mit 400 ccm einer 1,05-n-Phenyl-lithium-Lösung (0,42 Mol) umgesetzt. Die tiefrote Lösung reagierte jetzt gegen Phenolphthalein alkalisch. Nun wurde das Reaktionsgut unter äußerer Kühlung mit Wasser zersetzt und durch Zugabe von warmem Benzol das teilweise ausgefallene Diphenyl-

[32]) Die Synthese nach A. N. Nesmejanow und L. G. Makarowa (C. **1938**, II, 2924) wurde wegen der Unzugänglichkeit der Originalliteratur auf unsere Methodik umgearbeitet.

[33]) Die Darstellung nach E. Krause und R. Becker [B. **53**, 176 (1920)] wurde modifiziert.

zinn wieder gelöst. Die abgehobene Lösung wurde nach dem Einengen auf etwa 150 ccm bei 40° i.V. in 700 ccm Alkohol eingerührt, wobei sich das Diphenyl-zinn als feiner goldgelber Niederschlag abschied. Ausbeute 42 g entspr. 73% d. Th.

Triphenyl-zinn-lithium. Zu einer Lösung von 2,7 g (10 mMol) Diphenyl-zinn in 5 ccm Benzol fügte man 12,2 ccm einer 0,82-n-lithiumbromid-freien Phenyllithium-Lösung (10 mMol); Gilman-Test jetzt positiv. Unter geringer Erwärmung schlug dabei die tiefrote Farbe der Lösung in eine braune um. Nach 4-tägig. Stehenlassen dekantierte man die Lösung von den Kristallen des Triphenyl-zinn-lithiums in den anderen Schenkel des Doppel-Schlenkrohres ab und wusch die Kristalle fünfmal mit zurückdestilliertem Äther-Benzol. Die jetzt fast farblosen Kristalle wurden i. V. bei 60° 2 Stunden lang getrocknet, wobei sie zu einem blaßgelben Pulver zerfielen, das aus dem Komplex mit einer Molekel Äther besteht.

Zur Analyse wurde eine Probe mit Wasser zersetzt, das Lithium-hydroxyd mit 0,1-n-Schwefelsäure titriert, die Lösung mit Salpetersäure mehrfach zur Trockene eingedampft und das abgeschiedene Zinnoxydhydrat nach dem Auswaschen zum Zinndioxyd verglüht.

$C_{22}H_{25}O\,SnLi$ (431,1) Ber. Li 1,61 Sn 27,53
Gef. » 1,62 » 27,04

Umsetzung mit Triphenyl-zinn-bromid. Zu einer ätherischen Lösung von 10 mMol Triphenyl-zinn-lithium fügte man 4,3 g (10 mMol) Triphenyl-zinn-bromid[34]) vom Schmp. 119—120°, wobei sich ein dunkelgelbes Kristallisat abschied. Nach 24-stünd. Schütteln zersetzte man den Rohrinhalt mit Wasser und extrahierte den nach dem Verjagen des Äthers verbleibenden Rückstand (4,2 g) mit Chloroform, wobei 0,1 g Diphenyl-zinnoxyd ungelöst blieben. Nach Vertreiben des Chloroforms erhielt man durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol 3,2 g Hexaphenyl-distannan vom Schmp. 229,5—231°, das mit einem Vergleichspräparat vom Schmp. 231—232° keine Schmelzpunktsdepression zeigte; ferner 0,2 g Tetraphenyl-zinn vom Schmp. 224—225° (Mischprobe mit Vergleichspräparat).

Zersetzung mit Wasser: Eine Lösung von 11,6 mMol Triphenyl-zinn-lithium (aus Diphenyl-zinn und Phenyl-lithium oder aus Triphenyl-zinn-bromid und Lithium in der unten beschriebenen Weise hergestellt) in 50 ccm Äther versetzte man mit 5 ccm luftfreiem Wasser. Hierbei wurde eine sich über etwa 30 min hinziehende Gasentwicklung beobachtet. Gleichzeitig schied sich etwas metallisches Zinn als graues Pulver ab. Das in Äther gelöste Hexaphenyl-distannan wurde von dem an der Luft sich abscheidenden Diphenyl-zinnoxyd (0,8 g) befreit. Nach dem Umlösen aus Pyridin schmolz das Hexaphenyl-distannan bei 228—229° (Mischprobe). Ausbeute 2,5 g.

Triphenyl-zinnwasserstoff

a) In dem einen Schenkel eines Doppel-Schlenkrohres wurden auf 10 g feingepulvertes Triphenyl-zinn-bromid (23 mMol) unter Stickstoff 100 ccm trocknes Ammoniak kondensiert. Hierauf fügte man unter Rühren 0,33 g (0,47 mAtom) Lithium in kleinen Anteilen hinzu, wobei die blaue Farbe des gelösten Metalls immer wieder verschwand und erst zum Schluß bestehen blieb. Nach Zusatz von 3,0 g (30 mMol) Ammoniumbromid und anschließend einer Spur Hydrochinon verdrängte man das flüssige Ammoniak mit 50 ccm Äther, führte die Lösung über eine 15a G3-Fritte in den anderen Schenkel über und zog den im anderen Schenkel verbliebenen Rückstand zweimal mit zurückdestilliertem Äther aus. Das ölige Extraktgut wurde durch Filtration über einer 15a G2-Fritte,

[34]) R. F. Chambers und P. C. Scherer, Am. Soc. **48**, 1054 (1926).

die an diesen Schenkel angeschmolzen war, von den ungelöst gebliebenen Nadeln des Hexaphenyl-distannans (Schmp. 231—232°) befreit und in einem an diese Fritte angeschlossenen 8 mm weiten, kapillar ausgezogenen Glasrohr aufgenommen. Von hier aus führte man das Öl in einen Destillierkolben, aus dem unter Stickstoff der Triphenyl-zinnwasserstoff bei 155—157° (0,1 Torr.) überging. Ausbeute der wasserhellen Flüssigkeit 2,7 g (33,5% d. Th.).

Triphenyl-zinn-lithium, das aus Diphenyl-zinn und Phenyl-lithium hergestellt war, lieferte nach dem Zersetzen mit Ammoniumbromid in flüssigem Ammoniak in gleicher Weise Triphenyl-zinnwasserstoff.

b) Zu 4,3 g (10 mMol) Triphenyl-zinnbromid in wenig Äther gab man 12 ccm einer 0,93-n-ätherischen Lösung von Lithium-aluminium-hydrid (11,2 mMol). Bei der lebhaften Reaktion ging das Triphenyl-zinnbromid in Lösung. Nach Zugabe von etwa 50 mg Hydrochinon zersetzte man das Reaktionsgut mit 5 ccm Methanol und schüttelte es mit Natronlauge durch. Nach der Aufarbeitung wie unter a) erhielt man 1,5 g Triphenyl-zinnwasserstoff vom $Sdp._{0,1}$ 155—157° (43% d. Th.).

Umsetzung mit Salzsäure. Eine Lösung von 0,2 g Triphenyl-zinnwasserstoff in Äther veränderte sich bei Zugabe von Wasser oder Natronlauge nicht; erst nach Zusatz von starker Salzsäure entwickelte sich über 3 Stunden hin Wasserstoff. Aus dem Äther isolierte man 0,2 g farblose Kristalle, die bei 104 bis 105° schmolzen. Nach dem Umlösen aus Äther zeigte das Triphenyl-zinnchlorid den Schmp. 105—106° (Mischprobe).

Umsetzung mit Methyl-lithium. Zu einer Lösung von 2,35 g (7,6 mMol) Triphenyl-zinnwasserstoff in 5 ccm Äther ließ man eine 0,42-n-ätherische Methyl-lithium-Lösung zutropfen, wobei unter lebhafter Methan-Entwicklung und Erwärmung ein Niederschlag ausfiel. Der Gilman-Test wurde erst positiv, nachdem 19,9 ccm (6,7 mMol) der Lösung hinzugefügt waren.

Nach 30 Minuten wurde das gebildete Triphenyl-zinn-lithium mit 2,9 g (6,7 mMol) Triphenyl-zinn-bromid umgesetzt. Nach der Zersetzung mit Wasser und der fraktionierten Kristallisation aus Benzol gewann man 2,2 g Hexaphenyl-distannan vom Schmp. 229—231° und 0,2 g Tetraphenylzinn vom Schmp. 222—225°.

C. Verhalten der Komplexe gegenüber Fluoren

Die Reaktionszeiten und Ausbeuten an Diphenylen-essigsäure bei der Umsetzung der metallorganischen Komplexverbindungen und bei der nachfolgenden Carboxylierung sind in der Tab. I S. 172 zusammengestellt. Es sei daher nur am Beispiel des Triphenyl-magnesium-lithiums der Arbeitsgang beschrieben.

Triphenyl-magnesium-lithium und Fluoren

In zwei Schlenkrohren wurden je 3,5 ccm einer 0,86-n-Phenyl-lithium-Lösung (3 mMol) mit 11 ccm einer 0,275-n-ätherischen Lösung von Diphenylmagnesium (3 mMol) und im Vergleichsansatz mit 11 ccm Äther allein vermischt. Zu beiden Lösungen wurden gleichzeitig je 0,5 g (3 mMol) Fluoren in 5 ccm Äther gegeben. Während der Vergleichsansatz sofort die orangegelbe Farbe des Fluorenyl-lithiums zeigte, färbte sich die Triphenyl-magnesium-lithium enthaltende Lösung erst nach 2 Stunden gelb, und auch nach 3 Tagen blieb die orangegelbe Farbe in ihrer Intensität deutlich hinter der des Vergleichsansatzes zurück.

Nun wurde der Rohrinhalt durch Einwerfen von festem Kohlendioxyd carboxyliert. Nach Zersetzen mit verd. Salzsäure, Ausäthern und Durchschütteln des

ätherischen Extraktes mit Natronlauge wurden aus der ätherischen Lösung 0,3 g Fluoren vom Schmp. 114—115° aus Methanol zurückgewonnen (aus der Mutterlauge isolierte man 15 mg Diphenyl). Aus der Natronlauge fällte man mit conc. Salzsäure die Carbonsäuren aus und trennte mit Petroläther die darin lösliche Benzoesäure (0,29 g oder 1,4 mMol) von der Diphenylen-essigsäure (47%) vom Schmp. 223—225°.

Der Vergleichsansatz lieferte 0,56 g Diphenylen-essigsäure (89%) vom Schmp. 219—222° und 0,05 g Fluoren.

Diphenyl-magnesium blieb unter den gleichen Bedingungen auf Fluoren ohne Einwirkung, da bei der Aufarbeitung neben 0,45 g Benzoesäure vom Schmp. 120—121° 1 g Fluoren zurückgewonnen wurde.

Diphenyl-fluorenyl-beryllium-lithium

Eine aus 4,1 g Fluoren und 2,7 ccm 0,93-n-Phenyl-lithium-Lösung bereitete Lösung von 2,5 mMol Fluorenyl-lithium wurde mit 0,4 g (2,45 mMol) Diphenyl-beryllium in 5 ccm Äther vereinigt. Aus der orangegelben Lösung fiel mit 5 ccm Dioxan ein gleichfarbiges Pulver aus, das nach Abgießen der Lösung und nach Waschen mit zurückdestilliertem Lösungsmittel 5 Stunden lang i. V. getrocknet wurde (—70° im anderen Schenkel). Das Diphenyl-fluorenyl-beryllium-lithium · 4 Dioxan zersetzt sich im verschlossenen Röhrchen unter Stickstoff oberhalb 160° unter Schwärzung. Analyse wie S. 191 beschrieben.

$C_{41}H_{51}O_8BeLi$ (687,8) Ber. Li 1,01 Be 1,31
Gef. » 1,01 » 1,28

Carboxylierung. Eine Lösung davon lieferte bei der Zugabe von festem Kohlendioxyd bis zur Entfärbung die Diphenylen-essigsäure in nahezu theoretischer Ausbeute.

D. Verhalten der Komplexe gegenüber Benzophenon

Da die Ausbeuten an Tritanol bei der Umsetzung der Diphenylmetalle und ihrer Komplexverbindungen in Tab. II und III zusammengestellt sind, genügt es, am Beispiel des Diphenyl-berylliums und Triphenyl-beryllium-lithiums den Arbeitsgang zu beschreiben.

Diphenyl-beryllium und Benzophenon

Zu einer Lösung von 5,25 mMol Diphenyl-beryllium in 10 ccm Äther fügte man 2 g (11 mMol) Benzophenon in 5 ccm Äther, wobei sich die Lösung vorübergehend intensiv zitronengelb färbte. Nach einstündigem Stehenlassen zersetzte man die Mischung mit Wasser, verjagte den Äther nach dem Trocknen und zerlegte den Rückstand mit Petroläther in das darin lösliche Benzophenon (0,7 g) und Tritanol (1,8 g) vom Schmp. 159—161°.

Triphenyl-beryllium-lithium und Benzophenon

Zu 6 mMol Triphenyl-beryllium-lithium in 20 ccm Äther gab man 3,3 g (18 mMol) Benzophenon, wobei die Lösung gelb wurde. Nach einer Stunde zersetzte man mit Wasser und erhielt neben etwas Benzophenon 31% Tritanol vom Schmp. 159—161°.

E. Verhalten der Komplexe gegenüber Benzal-acetophenon

Am Beispiel des Triphenyl-cadmium-lithiums, dessen Umsetzung mit Benzal-acetophenon ein Gemisch aller drei zu erwartenden Verbindungen (Diphenyl-styryl-carbinol, Diphenyl-propiophenon und β-Phenyl-

γ-benzoyl-γ-benzhydryl-butyrophenon) liefert, sei der Arbeitsgang beschrieben. Die Ausbeuten bei der Umsetzung der Diphenylmetalle und ihrer Komplexe mit Benzal-acetophenon unter sonst gleichen Bedingungen sind in den Tab. V und VI zusammengestellt.

Triphenyl-cadmium-lithium und Benzal-acetophenon

Zu der aus 0,98 g (3,7 mMol) Diphenyl-cadmium in 10 ccm Äther und 2,8 ccm einer 1,3-n-Phenyl-lithium-Lösung (3,7 mMol) erhaltenen Mischung wurden 2,3 g (11 mMol) Benzal-acetophenon[35]) in 20 ccm Äther gegeben. Unter Trübung und schwacher Erwärmung färbte sich die Lösung gelb. Sie wurde sofort hydrolysiert. Aus der ätherischen Schicht fielen 0,1 g β-Phenyl-γ-benzoyl-γ-benzhydryl-butyrophenon[36]) (1,8%) aus, das nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 179—180° schmolz (Mischprobe). Nach dem Verjagen des Äthers ließen sich durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol 21% Diphenyl-propiophenon vom Schmp. 92—93° und dann aus Essigsäurebutylester 6% Diphenyl-styryl-carbinol vom Schmp. 108—111° gewinnen (Mischproben mit den reinen Vergleichspräparaten ergaben keine Depressionen).

F. Selbstzersetzung bei metallorganischen Komplexverbindungen

Diphenyl-trityl-beryllium-natrium

In Äther. Zu einer Lösung von 0,59 g (3,6 mMol) Diphenyl-beryllium in wenig Äther fügte man 40 ccm einer 0,09-n-ätherischen Lösung von Trityl-natrium[37]) (3,6 mMol), wobei keine Farbaufhellung zu beobachten war. Beim Einengen auf etwa ein Drittel kristallisierten rote Prismen aus, die nach dem Trocknen i. V. bei 30° den Schmp. 84—85° zeigten.

Analyse wie beim Triphenyl-beryllium-lithium S. 191 beschrieben. Das abgeschiedene Tritan wurde ebenfalls zur Wägung gebracht. Diphenyl-trityl-beryllium-natrium · 2 Äther.

$C_{39}H_{45}O_2BeNa$ (577,8)	Ber.	Na 3,98	Be 1,56	$(C_6H_5)_3CH$ 42,28
	Gef.	» 3,78	» 1,50	$(C_6H_5)_3CH$ 42,02

In Tetrahydrofuran. 0,22 g (1,33 mMol) Diphenyl-beryllium wurden in 5 ccm Tetrahydrofuran gelöst, das nach dem Trocknen über Natrium anschließend durch Destillation über Benzophenon-kalium unter Stickstoff gereinigt war. Hierzu wurden 1,33 mMol Trityl-natrium gegeben, das durch Eindampfen aus 10,5 ccm einer 0,126-n-Lösung erhalten war. Die tiefrote Lösung zeigte nach 2 Tagen und anschließendem 3-stünd. Erhitzen auf 100° äußerlich keine Veränderung. Nach Zusatz von 2,5 ccm 1-n-ätherischem Methanol bis zur Entfärbung destillierte man das Lösungsmittel i. V. ab, ätherte den Rückstand aus und nahm das Reaktionsprodukt nach dem Vertreiben des Äthers in Äthanol auf. Hierbei blieben etwa 10 mg p-Benzhydryl-tetraphenyl-methan, das der Trityl-natrium-Lösung entstammte, und 20 mg Tritan ungelöst. Den Rückstand der Mutterlauge behandelte man mit Petroläther, wobei 0,24 g 5,5,5-Triphenyl-pentanol vom Schmp. 102—108° verblieben (57% d. Th.). Es schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 115—116° (Mischprobe mit Vergleichspräparat)[38]). Aus der Mutterlauge ließen sich noch 42 mg Tritan vom Schmp. 78—81° isolieren (Gesamtausbeute daran 19% d. Th.).

[35]) Das nach Org. Synth. **I**, 78 (1948) hergestellte Präparat wurde i. V. destilliert; Schmp. 55—57°.

[36]) E. P. Kohler und W. D. Petersen, Am. Soc. **55**, 1073 (1933).

[37]) Dargestellt nach W. R. Renfrow jr. und C. R. Hauser, Org. Synth. **II**, 607 (1948).

[38]) G. Wittig und O. Bub, A. **566**, 127 (1950).

Diphenyl-trityl-zink-natrium

In Äther. Nach Vereinigung von 1,53 g (7 mMol) Diphenyl-zink in wenig Äther und 53 ccm einer 0,13-n-ätherischen Lösung von Trityl-natrium (7 mMol) fielen aus der roten Lösung große kubische Kristalle von dunkelroter Farbe aus. Auf das Umkristallisieren mußte verzichtet werden, da die Lösung bei 50° an der Wand einen Spiegel von metallischem Zink abscheidet. Das Diphenyl-trityl-zink-natrium · 2 Äther schmolz im verschlossenen Rohr unter Stickstoff bei 77—80° u. Zers.

Analyse wie beim Triphenyl-zink-lithium S. 192 beschrieben; doch wurde vor der Fällung des Zinks vom ausgeschiedenen Tritan abfiltriert, das ebenfalls ausgewogen wurde.

$C_{39}H_{45}O_2ZnNa$ (634,1)	Ber. Na 3,63	Zn 10,31	$(C_6H_5)_3CH$ 38,51
	Gef. » 3,50	» 10,65	$(C_6H_5)_3CH$ 38,54

In Tetrahydrofuran. Bei der Vereinigung von 4,4 mMol Diphenyl-zink und 4,3 mMol Trityl-natrium in 10 ccm gereinigtem Tetrahydrofuran erwärmte sich die Mischung schwach. Nach 3-stünd. Erhitzen auf 100° war die dunkelrote Farbe der Lösung unverändert geblieben. Nach dem Verdrängen des Lösungsmittels durch Äther hydrolysierte man, wobei das zwischen den Schichten sich ansammelnde metallische Zink wieder in Lösung ging. Aus der gelben ätherischen Lösung (Triphenylmethyl!) schieden sich beim Stehenlassen an der Luft 0,12 g Ditrityl-peroxyd (11%) ab, die nach dem Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff bei 181—183° schmolzen (Mischprobe). Den nach dem Verjagen des Äthers erhaltenen Rückstand nahm man in Petroläther auf, wobei 3,7% Tritanol ungelöst blieben. Das hierin lösliche Tritan (0,44 g, 42% d. Th.) schmolz nach dem Umlösen aus Äthanol bei 85—87°.

Diphenyl-trityl-cadmium-natrium

Nach der Vereinigung von 0,4 g (1,5 mMol) Diphenyl-cadmium und 13,5 ccm einer 0,11-n-ätherischen Trityl-natrium-Lösung (1,5 mMol) schieden sich aus der dunkelroten Lösung schwarze Flocken von metallischem Cadmium ab, das nach 5 Tagen in Quecksilber aufgenommen und qualitativ nachgewiesen wurde. Aus der hellrot gewordenen Lösung fielen nach der Zersetzung mit Wasser und eintägigem Stehenlassen an der Luft aus der ätherischen Schicht 0,36 g Ditrityl-peroxyd vom Schmp. 179—181° aus. Ausbeute 93% d. Th.

Zum gleichen Resultat führte die Umsetzung in Tetrahydrofuran statt in Äther.

Diphenyl-trityl-zinn-natrium

1,6 g (5,9 mMol) Diphenyl-zinn wurden in 53 ccm einer 0,11-n-ätherischen Trityl-natrium-Lösung (5,8 mMol) gelöst. Nach dem Einengen auf etwa 10 ccm schieden sich bei —70° die tiefroten Kristalle des Diphenyl-trityl-zinn-natriums ab, die nach dem Umlösen und Trocknen bei 60° i. V. 1 Mol. Äther pro Mol. Komplex behielten.

Analyse wie beim Triphenyl-zinn-lithium S. 194 beschrieben.

$C_{35}H_{35}O\,SnNa$ (613,3)	Ber. Na 3,75	Sn 19,4
	Gef. » 3,77	» 18,8

G. Molekulargewichtsbestimmungen metallorganischer Verbindungen

Apparatives

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden ebullioskopisch in einem von A. Rieche[39]) beschriebenen Apparat durchgeführt, der für das Arbeiten unter Stickstoff in der aus Fig. 8 ersichtlichen Weise abgeändert war.

[39]) B. **59**, 2181 (1926).

Die Lösung der zu messenden Verbindung, sofern sie nicht in Pastillen dem siedenden Äther zugegeben werden konnte, befand sich in der oben verschlossenen Bürette B und wurde anteilweise zu dem im Kolben K siedenden Lösungsmittel hinzugefügt. Zur Vermeidung von Siedeverzügen dienten etwa 2 mm lange Vakuumsiedesteine von der Firma J. P. Pöllath (Zoil a. Main), die sich besser als Platintetraeder bewährten. Das Lösungsmittel füllte den Kolben K bis zum Hals. Bei richtiger Füllung des Apparates stieg durch das Steigrohr S ein Gemisch von Lösungsmittel und Dampf und blies durch die Düse D gegen das Quecksilbergefäß Q, in dem sich die Kugel eines Beckmann-Thermometers befand. Der Dampf kondensierte sich an den ersten beiden Windungen des eingehängten Kühlers und lief mit dem übergeblasenen Lösungsmittel durch das Fallrohr F zurück. Druckgleichheit mit der Atmosphäre wurde durch den Hahn H gewährleistet, der während der Messung geöffnet war. An ihm strömte über ein T-Stück ein langsamer Stickstoffstrom vorbei. Konstanter Gasdruck wurde durch einen Gasdruckregler nach J. Marek[40]) erhalten. Bei richtiger Siedegeschwindigkeit, die durch einen Mikrobrenner unter K geregelt wurde, trat sehr bald Temperaturkonstanz auf 0,002° ein. Zur Vermeidung von Luftzug wurde der gesamte rechte Teil der Anlage einschließlich des Brenners und unteren Teils des Thermometers in einen Kasten gebracht, der mit den passenden Schlitzen für Kühler und Thermometer versehen war.

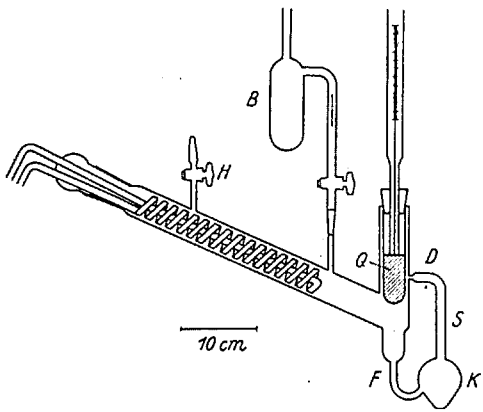


Fig. 8

Vorher wurde der Apparat mit Chromschwefelsäure gereinigt, vorgetrocknet und die Restfeuchtigkeit durch Erwärmung im Hochvakuum beseitigt. Nun wurde auf den noch evakuierten Apparat das in Fig. 9 gezeigte Gefäß über den Hahn H aufgesetzt.

Es war zu etwa ein Drittel mit einer ätherischen Lösung von Benzophenonkalium beschickt. Hiermit wurde nun die ganze Apparatur durchgespült, wobei sich die Lösung nicht entfärben darf. Sie wurde durch den Hahn H mit Schliff zurückgegossen und dann der Äther aus dem Gefäß (Fig. 9) in den Kolben K destilliert. Mit dem Äther wurde wiederum die Anlage durchgespült und nach dem Zurückgießen in das Vorratsgefäß die Reinigungsoperation fünfmal wiederholt. Bei der letzten Destillation füllte der Äther den Kolben K und diente als Lösungsmittel für die Messungen. (Wie Spülungen mit Äther zeigten, der über Dibiphenylyl-keton-kalium destilliert war, werden die Meßergebnisse nicht beeinflußt, wenn man statt dessen das Metallketyl des Benzophenons mit dessen höherem Dampfdruck verwendet.)

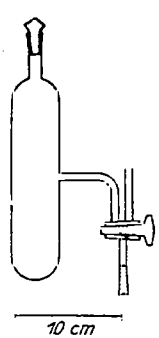


Fig. 9

Die Resultate wurden nach der bekannten Formel: $M = \frac{K \cdot c}{G \cdot T}$ berechnet, worin M das gefundene Molekulargewicht, c die Einwaage der Verbindung in g, T die beobachtete Temperaturdifferenz in Grad Celsius, G die Einwaage

[40]) A. Stähler, Handbuch der Arbeitsmethoden in der anorg. Chemie, I. Bd. S. 514 (1913).

des Lösungsmittels in Gramm und K die ebullioskopische Konstante bedeutet ($K_{Äther} = 2{,}15$, $K_{Aceton} = 1{,}73$).

Zur Durchführung der Messungen

Phenyl-lithium. In einem Doppel-Schlenkrohr, das mit einem Durchschlagventil (Fig. 10) versehen war, wurden 18 g Diphenyl-quecksilber und 2 g Lithiumschnitzel in 100 ccm Äther, der über Benzophenon-kalium destilliert war, 24 Stunden geschüttelt. Nach beendeter Umsetzung wurde vom abgeschiedenen Quecksilber-Lithium-Schlamm über einer 15aG4-Fritte abfiltriert. Das die Phenyl-lithium-Lösung enthaltende Rohr wurde abgetrennt und mit seinem Durchschlagsventil an das Vorratsgefäß der Bürette B (Fig. 9) angeschmolzen.

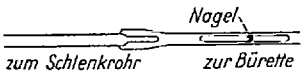


Fig. 10

Bei waagerecht gedrehter Anlage wurde der unter Glas eingeschmolzene Nagel durch eine Magnetspule auf das Durchschlagsventil des Schlenkrohres geschlagen und stellte so die Verbindung der beiden Gefäße her. Anschließend wurde die Lösung in das Vorratsgefäß der Bürette B übergeführt und diese abgeschmolzen, wobei ein schwacher Stickstoffstrom vom Hahn H her durch die Anlage strich. Durch Drehen der ganzen Anlage kippte man nun einen Teil der Lösung in die Bürette, die mit dem Vorratsgefäß verbunden ist.

Nachdem sich Temperaturkonstanz des im Kolben K siedenden Äthers eingestellt hatte, ließ man die ätherische Lösung aus der Bürette zufließen. Die neue Temperaturkonstanz stellte sich rasch wieder ein. Auf diese Weise konnten für eine Meßreihe vier bis fünf Einzelmessungen bei einer Gesamtflüssigkeitsmenge von 15—20 ccm ausgeführt werden.

Nach beendeter Ablesung ließ man zur Gehaltsbestimmung der Phenyllithium-Lösung erkalten, leitete direkt durch den Hahn H Stickstoff ein und entfernte den eingehängten Kühler. An seiner Stelle wurde mittels eines durchbohrten Gummistopfens eine Pipette eingeführt, die am unteren Ende so gebogen war, daß sie möglichst weit in die Lösung eintauchen konnte. Nachdem sie vom Stickstoff durchspült war, wurde sie in die Lösung geschoben und durch den Überdruck des Stickstoffs mit der Lösung bis zur Marke gefüllt. Hierauf wurde diese in ein Schlenkrohr abgelassen, in dem eine Bestimmung des „freien Alkalis" nach K. Ziegler und Mitarbeitern[41]) vorgenommen wurde. Die gleiche Bestimmung wurde mit einem aliquoten Teil der in der Bürette noch vorhandenen Phenyl-lithium-Lösung durchgeführt. Bei den vergleichenden Gehaltsbestimmungen zeigte sich, daß im Zuge der Messungen etwa 3% des Phenyl-lithiums zersetzt wurden. Da die entstandenen Produkte ebenfalls an der Siedepunktserhöhung beteiligt sind und der mögliche Fehler für die angestellten Überlegungen nur gering sein kann, wurde der zersetzte Anteil nicht in die Berechnung des Molekulargewichtes einbezogen.

Benzyl-lithium. Eine Lösung davon wurde aus 19 g Dibenzyl-quecksilber und 3 g Lithium in 100 ccm Äther hergestellt. Nach 36-stünd. Schütteln kristallisierte man das gebildete Benzyl-lithium um, dessen ätherische Lösung in der unter Phenyl-lithium beschriebenen Weise in die Bürette übergeführt und gemessen wurde.

Tetraphenyl-bor-lithium. Die Bürette B wurde durch einen Normalschliff ersetzt und das Präparat in Pastillen zugegeben. Als Lösungsmittel diente hier reines Aceton.

Triphenyl-beryllium-lithium. Die abgewogene Komplexverbindung wurde in das Vorratsgefäß B gegeben, das als Meßkolben eingerichtet war. Hierauf konden-

[41]) A. 473, 22 (1929).

sierte man von einer ätherischen Benzophenon-kalium-Lösung soviel Äther darauf, bis das Gefäß 25,00 ccm Lösung enthielt. Nachdem durch Titration der Lithiumgehalt eines aliquoten Teiles zur Kontrolle bestimmt war, wurde in der vorher beschriebenen Weise gemessen.

Diphenyl-zink und Phenyl-lithium. Die ätherischen Lösungen beider Verbindungen befanden sich in zwei Büretten, die abwechselnd über einem Normalschliff aufgesetzt werden konnten. Aus ihnen ließ man die gelösten Präparate in dem gewünschten Molverhältnis 1:1 oder 2:3 zufließen[42]).

Synthetische Versuche in der Penicillin-Reihe VI[1])

Über eine Bildungsweise des Benzyl-penicillins (Penicillin G) aus Benzyl-penicilloinsäure

Von *Oskar Süs*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle u. Co.)

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 8. November 1950)

Durch die umfangreichen Arbeiten englischer und amerikanischer Forschergruppen[2]) über den chemischen Aufbau des Penicillinmoleküls konnte der sichere Nachweis für das Vorhandensein eines β-Lactamringes erbracht werden. Dieser Ring ist Bestandteil einer Dipeptidkette und enthält als Substituent eine Aminogruppe, die ihrerseits im Falle des Penicillins G durch einen Phenacetylrest substituiert ist (s. Formel II, Seite 203).

Neben rein chemischen Befunden, vor allem dem milden reduktiven Abbau des Penicillins G zum Desthiopenicillin und dem Phenacetyl-l-alanyl-d-valin[3]) sprechen für die β-Lactamstruktur die Ergebnisse der physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden, das spektroskopische Bild im Ultrarot und die durch Fourieranalyse erhaltenen Diagramme aus den Elektronendichte-Bestimmungen.

Unter der Einwirkung hydrolysierender Agenzien wird eine im Penicillinmolekül vorhandene latente Carboxylgruppe unter Aufnahme von 1 Mol Wasser leicht freigelegt, wobei eine Dicarbonsäure, die Penicilloinsäure, entsteht.

Dieser Vorgang, der sich auch unter der Einwirkung des spezifisch wirksamen Enzyms Penicillinase abspielt, erklärt sich zwang-

[42]) Die tabellarische Zusammenstellung der Meßergebnisse und weitere Einzelheiten findet man in der Dissertation von G. Lange, Tübingen (1950).

[1]) V. Mitteil., A. **569**, 153 (1950).

[2]) The Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press., 1949.

[3]) Ebenda, S. 256—258.

los mit einer Ringöffnung an der β-Lactambrücke unter Aufnahme von 1 Mol Wasser und kommt dem hydrolytischen Abbau eines Polypeptids gleich.

Der Dipeptid-Charakter des Penicillins manifestiert sich weiterhin in seiner Eigenschaft, gleich einer Reihe anderer natürlicher Antibiotica mit peptidischem Aufbau, bei der Hydrolyse Aminosäuren zu geben, von denen zum mindesten eine sich als die unnatürliche, rechtsdrehende Form erweist[4]). Bei der Säurehydrolyse des Penicillins entsteht die Rechtsform des Penicillamins.

Auf dem Wege der Synthese war es bisher noch nicht gelungen, den endgültigen Nachweis für das Vorhandensein eines β-Lactamringes zu erbringen. Bei der einzigen, bisher bekanntgewordenen Penicillin-Synthese von Du Vigneaud[5]) werden die Komponenten, d-Penicillamin und 4-Methoxymethylen-2-benzyl-5-oxazolon in Reaktion gebracht. Bei glattem Verlauf der Kondensation konnte man zunächst ein synthetisches Produkt mit der für das Penicillin lange diskutierten Azlaktonformel erwarten. In einer Isomerisierungs-Reaktion, wobei die Iminogruppe des Thiazolidinringes mit dem Azlaktonring in Reaktion treten müßte[6]), wäre ein Übergang in die β-Lactamform denkbar, doch fehlt für die Annahme eines derartigen Reaktionsverlaufs die experimentelle Beweisführung.

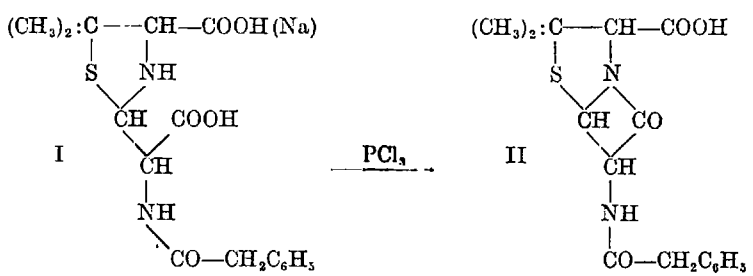
Die Reaktionsfähigkeit des Imidwasserstoffatoms der basischen Gruppe im Thiazolidinring mit den Carboxylgruppen acylierter Aminosäuren unter Polypeptidbildung haben wir in einer früheren Arbeit[7]), die die Darstellung der 3-Phenaceturyl-5,5-thiazolidin-4-carbonsäure zum Gegenstand hatte, bewiesen. In glatter Reaktion gelang es, die Phenacetursäure mit dem Ester der 5,5-Thiazolidin-4-carbonsäure im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart von Phosphorchloriden zur Umsetzung zu bringen.

Es war naheliegend, diese Kondensationsreaktion auf den β-Monomethylester der Penicilloinsäure zu übertragen. Bei dieser Säure sind die Reaktionskomponenten der obigen Umsetzung Bestandteile des Moleküls. Bei positivem Verlauf der Reaktion konnte man in einer intramolekularen Umsetung der α-ständigen Carboxylgruppe des Phenacetursäurerestes mit dem Imidwasserstoffatom des Thiazolidinringes die Schließung des β-Lactamringes unter Bildung des Esters vom Penicillin G erwarten. In dieser Richtung mit dem β-Methylester der Benzyl-penicilloinsäure unternommene Versuche blieben erfolglos. Es gelang uns nicht, das Entstehen einer antibiotisch wirksamen Substanz in vitro nachzuweisen. Den Angaben

[4]) Vgl. z. B. H. Vonderbank, Pharmazie, Jahrg. 5, S. 315.
[5]) F. P. 944395 und [2]) Seite 1018—1023.
[6]) Vgl. Erlenmeyer, Reaktion von Aminen mit Azlaktonen A. **337**, 285 (1904) sowie Bergmann, Peptidbildung aus Azlaktonen, A. **449**, 277 (1926).
[7]) A. **564**, 5463 (1949).

der Literatur zufolge[2]) ist die Wirksamkeit der Penicillin-ester im Vergleich mit der des freien Penicillins und seines Natriumsalzes im Vitrotest gering, womit die Nachweismöglichkeit minimaler Mengen an gebildetem Benzyl-penicillin-methylester als fraglich erscheinen mußte. Um zu dem freien Benzyl-penicillin gelangen zu können, verwendeten wir für weitere Versuche die Benzyl-penicilloinsäure selber bzw. ihr β-Natriumsalz. Diese wurden in Benzol suspendiert und das Gemisch in Gegenwart von Phosphortrichlorid erhitzt. Schon beim ersten Versuch konnten wir in dem Butylacetat-Extrakt, der nach dem Ansäuern des Phosphatauszuges aus der Reaktionslösung erhalten war, mit Hilfe der Fleming schen Lochtest-methode gegen *Staphylococcus aureus* eine deutliche antibiotische Wirkung feststellen. Bei Wiederholungsversuchen traten zeitweise negative Resultate auf. Die Ausfälle konnten völlig ausgeschaltet und gleichzeitig eine beachtliche Verbesserung der Ausbeute an wirksamer Substanz erzielt werden bei Mitverwendung geringer Mengen schwächerer Basen bei der Kondensation. Ihre Wirkung beruht vermutlich auf einer Bindung der bei der Reaktion entstehenden und das gebildete Penicillin zerstörenden Salzsäure.

Die Versuche wurden durchgeführt, sowohl mit dem β-Natriumsalz der auf analytischem Wege aus natürlichem Penicillin G gewonnenen Penicilloinsäure, wie auch mit synthetischem Material. Erwartungsgemäß lagen die Ausbeuten an wirksamer Substanz bei der auf biologischem Wege gewonnenen Säure, die in ihrem sterischen Aufbau dem natürlichen Penicillin nahesteht, günstiger. Der Reaktionsverlauf wird durch folgende Formulierung wiedergegeben:



Die Umsetzung verläuft am günstigsten beim Erwärmen des Reaktionsgemisches. Dieser Vorgang darf nur von kurzer Dauer sein, da bei längerem Erhitzen das gebildete Benzyl-penicillin infolge seiner Temperaturempfindlichkeit wieder zerstört wird. Die Umsetzung ist von Nebenreaktionen begleitet, die zur Bildung höhermolekularer Verbindungen führen. Zahlreiche Versuche zur Erhöhung der sehr schlechten Ausbeute an wirksamer Substanz brachten bis jetzt keinen durchschlagenden Erfolg. Eine Verbesserung der Ausbeute erzielten wir bei der Verwendung von Dioxan

an Stelle von Benzol als Lösungsmittel. Sie konnte wesentlich gesteigert werden durch Zusatz etwa molarer Mengen Eisessig, eine Feststellung, die durch viele Versuche erhärtet werden konnte und mit der Bildung eines den Ringschluß begünstigenden, gemischten Anhydrids[8]) aus Essigsäure und Penicilloinsäure erklärt werden könnte.

Identitätsnachweis des synthetischen Produktes mit dem natürlichen Penicillin

Nach Feststellung einer antibiotisch wirksamen Substanz in den Phosphatauszügen des Reaktionsgemisches war noch nicht der sichere Nachweis für das Vorliegen von Penicillin G erbracht. Die Ausbeute an wirksamer Substanz erwies sich als äußerst gering. Einen Anhaltspunkt für die jeweils erzielten Ausbeuten erhielten wir durch vergleichende Messung der mit dem synthetischen Produkt erzielten Hemmkreise und einer Standardlösung mit natürlichem Penicillin G. Zwar konnte mit der Rückgewinnung des größten Teils der eingesetzten unwirksamen Benzyl-penicilloinsäure aus dem Phosphatauszug auf einen geringen Umsetzungsgrad geschlossen werden, doch war auch mit der Bildung anderer phosphatlöslicher Nebenprodukte zu rechnen, die wirksam sein konnten.

Den ersten Anhaltspunkt für eine Analogie unserer antibiotisch wirksamen Substanz mit dem natürlichen Penicillin G erhielten wir durch die Beobachtung ihrer Instabilität bei kurzem Aufbewahren in wäßriger Lösung wie auch in organischen Lösungsmitteln bei etwas erhöhter Temperatur.

Die nach dem Ansäuern der Phosphatlösung in organische Lösungsmittel übergeführte antibiotisch wirksame Substanz konnte durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd angereichert werden, in einem Zonenabschnitt, der etwa dem des Chromatogrammes von einem Gemisch aus natürlichem Penicillin G und Benzyl-penicilloinsäure im Vergleichsversuch entsprach.

Auch bei der Papierchromatographie verhielt sich das synthetische Produkt wie natürliches Penicillin G (vgl. Fig. 1). Das Bild ändert sich nicht bei Verwendung eines Gemisches der beiden Penicilline.

In seiner selektiven Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterienarten zeigt das synthetische Produkt das Verhalten von natürlichem Penicillin G. Die höhere Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus* und die Unwirksamkeit gegen *Bacterium coli* (vgl. Fig. 3 und 4) steht in völliger Übereinstimmung mit dem Verhalten des

[8]) Vgl. Th. Wieland u. R. Sehring, Peptid-Synthese mit gemischten Anhydriden. A. **569**, 122 (1950).

natürlichen Antibioticums. Den endgültigen Nachweis für die Identität des synthetischen mit natürlichem Penicillin G konnten wir mit Hilfe des Penicillinase-testes erbringen. Der Übergang von Benzyl-penicillin in Benzyl-penicilloinsäure unter der Wirkung des Enzyms Penicillinase, wobei die antibiotische Wirkung völlig aufgehoben wird, ist eine spezifische Nachweisreaktion für Penicillin.

Mit dem positiven Ausfall des Penicillinase-testes (vgl. Fig. 2) ist der sichere Nachweis für die Bildung von Penicillin G bei der Einwirkung von Phosphortrichlorid auf Benzyl-penicilloinsäure im indifferenten Lösungsmittel in Gegenwart geringer Mengen von Basen erbracht[9]).

Unsere weiteren Versuche waren auf die Reindarstellung des auf synthetischem Wege erhaltenen Benzyl-penicillins, seine Abtrennung von Nebenprodukten und Ausgangsmaterial, der Penicilloinsäure, gerichtet.

Als Verbindung mit schwach basischen Eigenschaften verbleibt der weitaus größte Teil der Benzyl-penicilloinsäure nach dem Ansäuern des Phosphatauszuges und Extrahieren mit Lösungsmittel in der wäßrigen Phase, ein kleiner Anteil geht mit dem Penicillin in das Lösungsmittel über. Bei Wiederholung dieser Operation waren große Verluste an wirksamer Substanz aufgetreten, so daß wir es vorzogen, die weitere Reinigung durch chromatographische Adsorption und nachfolgende Gegenstrom-verteilungen zu versuchen in enger Anlehnung an die von Du Vigneaud[2]) angewandte Methode bei der Reindarstellung seines auf anderem Wege gewonnenen Penicillins G.

Eine Anreicherung durch Adsorption an Aluminiumoxyd in einer chromatographischen Säule erwies sich als durchführbar. Es gelang, die Begleitsubstanzen zu einem großen Teil, aber nicht völlig abzutrennen. Auch bei mehrmaliger Wiederholung der Chromatographie verblieben phosphatlösliche, vermutlich in ihrem Molekülbau dem Penicillin ähnliche Bestandteile in dem die wirksame Substanz enthaltenden Zonenabschnitt. In Anbetracht der fortgesetzt auftretenden Verluste und der von vornherein schlechten Ausbeute an Penicillin bot jedoch die Adsorptionsmethode keine Aussicht für eine Reingewinnung des in minimaler Menge vorhandenen Penicillins.

Wir versuchten nun durch Verbindung der Chromatographie mit der Gegenstromverteilung zum Ziel zu gelangen. Bei wiederholter

[9]) Über die zahlreichen, von englischen und amerikanischen Forschern durchgeführten Versuche, ausgehend von der Benzyl-penicilloinsäure unter Anwendung verschiedenster Kondensationsmittel den β-Lactamringschluß zu erreichen, wird in dem Compendium „The Chemistry of Penicillin" Princeton University Press, Seite 861—866 berichtet. Der Nachweis für eine Penicillinbildung konnte in keinem Fall erbracht werden.

Anwendung des letzteren Verfahrens erreichten wir schließlich einen Reinheitsgrad von 104 I.E. pro mg Trockensubstanz. Damit war die Leistungsfähigkeit dieser Methode für die weitere Abtrennung von Beimengungen aus dem Rohprodukt erschöpft.

Als vorteilhaft für die Reinigung des auf biologischem Wege gewonnenen Penicillins hat sich seine Fällbarkeit mit tertiären organischen Basen erwiesen, von denen das N-Äthylpiperidin und das Triäthylamin[2]) praktische Verwendung gefunden haben. Auch bei der Fällung unseres synthetischen Benzyl-penicillins mit Triäthylamin konnte ein Anreicherungseffekt erzielt und damit gleichzeitig ein weiterer Nachweis für das völlig gleiche Verhalten mit dem natürlichen Penicillin G erbracht werden.

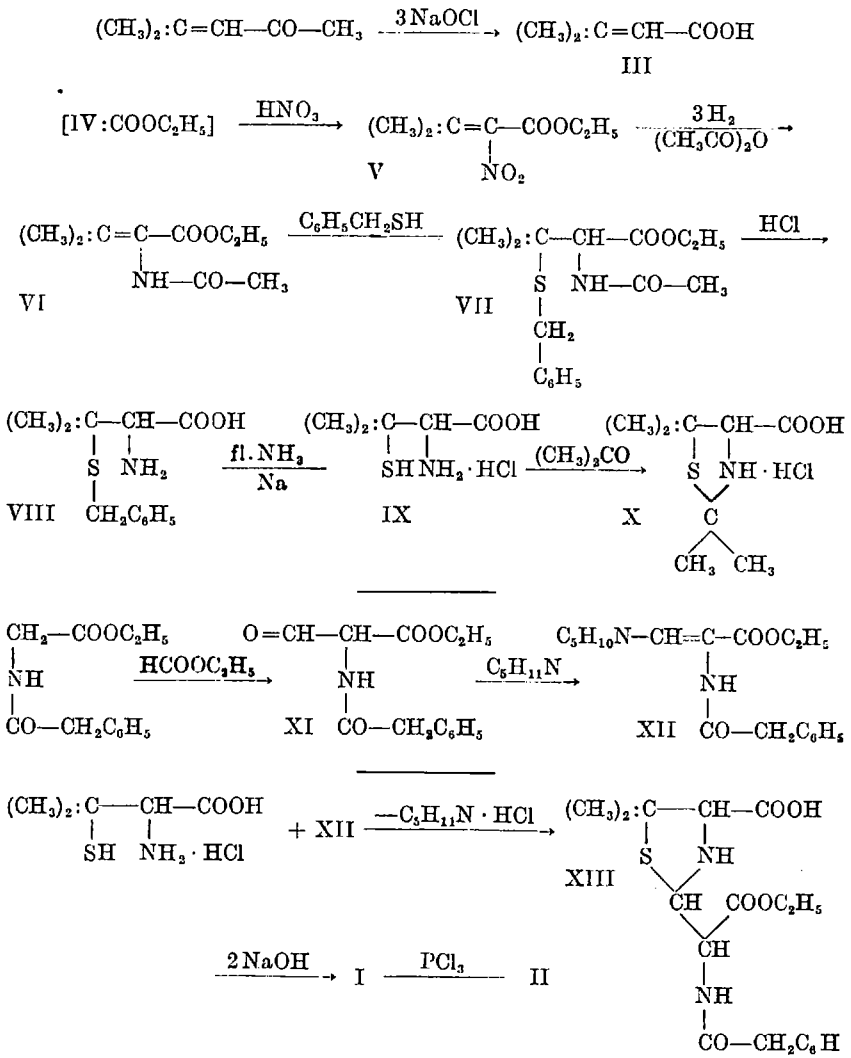
Versuche zur weiteren Erhöhung des Reinheitsgrades scheitern vorläufig an der schlechten Penicillin-Ausbeute, die den Einsatz untragbar großer Materialmengen erforderlich machen würde. In Hunderten von Versuchen, wobei die Bedingungen, insbesondere das Kondensationsmittel, bei der Ringschlußreaktion mannigfach variiert wurden, ist es uns nicht gelungen, die Ausbeute wesentlich zu steigern. Der von uns aufgefundenen Bildungsweise des Penicillins kann demnach vorläufig keine wirtschaftliche Bedeutung beigemessen werden.

Legt man den für das natürliche Penicillin G mit einer bestimmten räumlichen Konfiguration erzielbaren Reinheitsgrad, der in der Literatur mit etwa 1600 I. E./mg angegeben wird, zugrunde, so erscheint es fraglich, ob es prinzipiell möglich ist, den Reinheitsgrad bei einem rein synthetischen Produkt über 200 I. E./mg zu steigern, da bei dem Vorhandensein von 3 asymmetrischen Kohlenstoffatomen im Penicillin-molekül das gleichzeitige Entstehen von 8 Stereoisomeren möglich ist, von denen nur eine Form wirksam sein dürfte.

Die Penicillinbildung verläuft unter Versuchsbedingungen, die für die Darstellung acylierter Polypeptide aus acylierten Aminocarbonsäuren und Aminocarbonsäuren bzw. deren Estern angewandt wurde. Sie ist als eine Ringschlußreaktion zwischen der in dem Molekül als Bauelement vorhandenen Phenacetursäure und der Thiazolidin-carbonsäure aufzufassen. Von der strukturchemischen Seite gesehen glauben wir damit einen Beitrag für die Konstitution des Penicillins als die eines bicyclischen Dipeptids mit β-Lactamstruktur erbracht zu haben.

Im experimentellen Teil soll nochmals zusammenfassend berichtet werden über die Darstellung der Zwischenprodukte. In Anlehnung an die in früheren Veröffentlichungen beschriebenen Methoden wurde ihre Herstellung vereinfacht und verbessert, so daß sie auch in größerem Maßstab zugänglich sind.

Unter Einbeziehung sämtlicher Zwischenstufen ergibt sich für die Synthese folgendes Formelbild:



Aus rein wirtschaftlichen Erwägungen wurden unsere biologischen Arbeiten auf dem Penicillingebiet vor etwa 1½ Jahren abgebrochen. In entgegenkommender Weise gestattete mir unsere Werksleitung, die bei der synthetischen Bearbeitung dieses Gebietes erhaltenen Versuchsergebnisse wissenschaftlich weiter zu verfolgen und abzurunden. Diese Arbeiten fallen nunmehr außerhalb des Rahmens unserer Arbeitsgebiete und sollen mit dieser Abhandlung ihren vorläufigen Abschluß finden.

Bei der biologischen Auswertung unserer Versuchsergebnisse erfreute ich mich der Unterstützung von Herrn Dr. W. Klendauer.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. M. Schmitt durchgeführt.

Beschreibung der Versuche[10])

(Mitbearbeitet von W. Schäfer und M. Grundkötter)

β,β-*Dimethylacrylsäure* (III)

Aufbauend auf den Arbeiten von Barbier und Léser[11]) haben wir die Darstellungsmethode für die β,β-Dimethylacrylsäure vereinfacht, so daß sie auch technisch gut zugänglich geworden ist.

In einem offenen 300 l fassenden, emaillierten Kessel mit Rührwerk, Thermometer und zweiteiligem Holzdeckel werden 150,3 kg einer 20,6 Gew.proc. Natronlauge gegeben und die Flüssigkeit durch ein Kältegemisch auf 10° abgekühlt. Nach Ingangsetzung einer am Kessel angebrachten Abzugsvorrichtung wird unter gutem Rühren (120 U/min.) durch ein in die Natronlauge eintauchendes, an der Bombe angebrachtes Bleirohr flüssiges Chlor einlaufen gelassen. Die Zugabe erfolgt so, daß die Temperatur 25° nicht übersteigt. Die Chloraufnahme wird durch laufende Titration zwischenzeitlich entnommener Proben mit arseniger Säure verfolgt. Nach etwa 2 Stunden ist die erforderliche Chlormenge (20 kg, entsprechend einer Natrium-hypochloritkonzentration von 11,7 Gew.proc.) aufgenommen. Die Flüssigkeit muß nach Beendigung der Chlorzugabe noch stark alkalisch reagieren. Unter weiterem guten Kühlen und Rühren werden nun auf einmal 9 kg frisch destilliertes Mesityloxyd zugegeben. Die Oxydationsreaktion setzt unter stetigem Ansteigen der Temperatur ein. Nach etwa 10—15 Minuten ist die für die Umsetzung notwendige Reaktionstemperatur von 65°, die nicht überschritten werden darf, erreicht. Nunmehr setzt unter starkem Schäumen und Chloroformbildung eine stürmische Reaktion ein, die durch Eintragen von etwa 10 kg zerstampftem Eis gemäßigt wird. Sobald das Schäumen nachgelassen hat und die Temperatur abzufallen beginnt, wird die Kühlung weggenommen und noch etwa 2 Stunden weitergerührt, wobei die Temperatur allmählich auf 20° abfällt. Der noch vorhandene geringe Überschuß an Hypochlorit wird durch Zugabe von festem Natriumsulfit (etwa 100 g) weggenommen (Kontrolle durch Tüpfelreaktion auf Kaliumjodid-Stärkepapier). Die Reaktionslösung wird nun mittels Kältegemisch erneut auf 10° abgekühlt und mit etwa 35 l conc. Salzsäure angesäuert ($p_H \sim 4$), wobei die gebildete Dimethylacrylsäure in kristallinem Zustand ausfällt. Während des Ansäuerns darf eine Temperatur von 20° nicht überschritten werden. Der Niederschlag wird nun scharf abgesaugt und an der Luft getrocknet. Das Rohprodukt enthält noch reichlich Kochsalz. Zur Abtrennung desselben wird das getrocknete Gut durch Erhitzen auf einem Dampfbad geschmolzen und die klare Schmelze von dem Natriumchlorid abdekantiert. Das zurückgebliebene Salz wird mit wenig Methanol digeriert, wobei nach Absaugen und Eindampfen der Methanollösung der Rest der β,β-Dimethylacrylsäure gewonnen werden kann.

Ausbeute 5250 g entspr. 57% d. Th.

Das erhaltene Produkt läßt sich für die folgende Veresterung ohne weitere Reinigung verwenden.

[10]) Bei Verbindungen, deren Analysen bereits in vorangegangenen Abhandlungen angegeben sind und für die nur eine vereinfachte und verbesserte Darstellungsmethode beschrieben ist, haben wir auf die Angabe weiterer Analysenwerte verzichtet.

[11]) Bl. **33** (3), S. 815.

β,β-*Dimethylacrylsäureäthylester* (IV). In einem verschlossenen emaillierten Kessel mit 150 l Inhalt mit Rührwerk und aufgesetztem Rückflußkühler, sowie Doppelmantel für Dampfbeheizung werden 60 l wasserfreier Äthylalkohol vorgelegt und hierin 24 kg β,β-Dimethylacrylsäure (Rohprodukt) gelöst. Unter Rühren werden 12 kg conc. Schwefelsäure zugegeben und die Lösung für etwa 15 Stunden zum Sieden erhitzt. Hiernach wird der Rückflußkühler durch einen absteigenden Kühler ersetzt und der größte Teil des Alkohols bis zu einer Dampftemperatur von 90° abdestilliert. Der im Kessel verbliebene Flüssigkeitsrückstand wird in eine mit zerkleinertem Eis versetzte 20-proc. Kochsalzlösung (50 l) eingegossen, wobei der Dimethylacrylsäureäthylester sich als Öl an der Flüssigkeitsoberfläche abscheidet. Nach Ablassen der schwefelsauren Flüssigkeit wird der Rohester erneut mit 40 l einer gesättigten Kochsalzlösung versetzt und das Öl durch Zugabe von 6—8 l einer 10-proc. Sodalösung entsäuert. Es wird nochmals mit 40 l Salzwasser neutral gewaschen und der Rohester abgetrennt. Durch fraktionierte Destillation über eine kurze Kolonne wird das Rohprodukt gereinigt (Sdp. 150—153°/760 mm). Ein weiterer Anteil wird aus dem nach der Veresterung abdestillierten Alkohol durch fraktionierte Destillation gewonnen. Gesamtausbeute 25,3 kg entspr. 82% d. Th.

α-*Nitro*-β,β-*dimethylacrylsäureäthylester* (V)

Die Darstellung des α-Nitro-β,β-dimethylacrylsäureäthylesters nach der Methode von Bouveault und Wahl[12]) verläuft mit schlechter Ausbeute, da hierbei viel Dinitroessigsäureäthylester und Furoxan-dicarbonsäure-diäthylester entstehen. Durch Verwendung einer Salpetersäure, die gerade soviel Wasser enthält, daß sich der zu nitrierende Dimethylacrylsäureäthylester darin noch klar löst, kann die Ausbeute wesentlich gesteigert werden.

In einem 30 l fassenden zylindrischen Aluminiumkessel, der mit einem genügend großen Behälter als Kühlgefäß umgeben ist und mit Rührwerk und Thermometer versehen ist, werden 15 l einer 82,5 Gew.proc. stickoxydfreien Salpetersäure (D = 1,470/15°) vorgelegt. Das Reaktionsgefäß muß mit einer Vorrichtung zum Absaugen der entstehenden nitrosen Gase versehen und mit einem Holzdeckel abgedeckt sein. Durch Kühlung mit Kältegemisch wird die Salpetersäure auf 16—18° abgekühlt und hierbei wird unter ständigem Bewegen der Kühlflüssigkeit und unter gutem Rühren der Dimethylacrylsäureäthylester (5 kg) so schnell einfließen gelassen, daß die Reaktionstemperatur ständig bei 17—19° verbleibt. Diese Temperatur darf weder unter- noch überschritten werden. Nach etwa 20 Minuten ist der Ester eingerührt. Während dieser exotherm verlaufenden Reaktion findet schwache Stickoxyd-Abspaltung statt. Sobald die Temperatur abzufallen beginnt, wird das Kältegemisch entfernt und nur noch mit Eiswasser gekühlt. Die Temperatur steigt bis gegen 20° an und wird hierbei 1—1½ Stunden gehalten. Die Reaktionsflüssigkeit wird hiernach unter gutem Rühren auf die zwei- bis dreifache Menge Eis gegossen, wobei sich der α-Nitro-β,β-dimethylacrylsäureäthylester als schwach gelb-grün gefärbtes Öl am Boden des Gefäßes absetzt. Das Nitrierungsprodukt wird sofort in 10 l Methylenchlorid aufgenommen, möglichst schnell von der salpetersauren Lösung abgetrennt und die Methylenchloridlösung nochmals mit dem gleichen Volumen Wasser gewaschen. Zur Abscheidung alkalilöslicher Nebenprodukte wird nun 2—3-mal mit dem halben Volumen 10-proc. Sodalösung durchgeschüttelt und dann mit dem gleichen Volumen Wasser alkalifrei gewaschen. Die Methylenchlorid-lösung wird nun gut abgetrennt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und gutem Nachwaschen des Trockenmittels mit frischem Methylenchlorid wird das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abgedampft. Als Rückstand verbleibt der Nitroester als dunkelgelb gefärbtes Öl. Die Reinigung erfolgt durch

[12]) Bl. 25 (3), 801.

Destillation i. V., wobei der reine Nitroester bei 15 mm zwischen 115—117° übergeht. Das als Rückstand verbleibende dunkelbraun gefärbte Öl enthält in der Hauptsache Furoxan-dicarbonsäurediäthylester, der bei längerem Überhitzen zur spontanen Zersetzung neigt. Der α-Nitro-β,β-dimethylacrylsäureäthylester muß vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Ausbeute 4500 g entspr. 67% d. Th.

α-Acetamino-β,β-dimethylacrylsäureäthylester (VI)

Die Methode der Acetylierung des α-Amino-β,β-dimethylacrylsäureäthylesters[13]) ist wegen der schlechten Zugänglichkeit des letzteren für die Darstellung dieser Verbindung in größerem Maßstab nicht geeignet. Zu einer einfachen Darstellungsmethode gelangten wir bei der acylierenden Reduktion des α-Nitro-β,β-dimethylacrylsäureäthylesters mit Raney-Nickel. Bemerkenswerterweise bleibt hierbei in dem Nitroester die vorhandene Doppelbindung unangegriffen.

2000 g α-Nitro-β,β-dimethylacrylsäureäthylester werden in 5 l Essigsäureanhydrid gelöst und mit 250 g von einer wäßrigen Suspension abgesaugtem und mit Alkohol wasserfrei gewaschenem Raney-Nickel versetzt. Das Gemisch wird in einem stehenden 20-l-Rührautoklaven eingefüllt und unter einen Wasserstoffdruck von 50 Atü gesetzt. Bei kräftigem Rühren setzt die Reduktion bald unter Selbsterwärmung ein. Nach dem Abfall des Wasserstoffdruckes auf etwa 20 Atü wird erneut auf 50 Atü aufgeladen. Die Temperatur steigt allmählich auf etwa 70° an. Durch äußere Kühlung muß ein weiterer Temperaturanstieg vermieden werden. Das Ende der Hydrierung zeigt sich in einem beginnenden Temperaturabfall und in dem Stillstand der Wasserstoffaufnahme an. Die Reduktionsdauer beträgt 4 Stunden. Nach dem Abkühlen wird die Reduktionsflüssigkeit von dem Nickel-Kontakt abgesaugt, die gebildete Essigsäure und das überschüssige Essigsäureanhydrid i. V. bei einer Badtemperatur von 60° abdestilliert. Gegen Ende wird diese auf 100° erhöht und verbleibt hierbei 1 Stunde. Der als Öl zurückbleibende α-Acetamino-β,β-dimethylacrylsäureäthylester erstarrt während des Erkaltens in Form von zu großen Rosetten vereinigten Nadeln.

Ausbeute 2080 g Rohprodukt.

Zu seiner Reinigung wird das Rohprodukt aus Benzol/Gasolin oder aus wenig Wasser umkristallisiert. Das schneeweiße Produkt schmilzt bei 72°.

$C_9H_{15}O_3N$ (185)	Ber. N 7,56	OC_2H_5 24,30
	Gef. « 7,68	« 24,24

α-Amino-β-benzylmerkapto-isovaleriansäure (S-Benzylpenicillamin) (VII—VIII)

Die Anlagerung von Benzylmerkaptan an die α-Acetamino-β,β-dimethylacrylsäure erfolgt erst bei höherer Temperatur[14]). Wesentlich besser lagert sich das Benzylmerkaptan in Gegenwart von Alkoholat an den Ester der Säure an.

In einem 5-l-Rundkolben mit Rückflußkühler wird durch Eintragen von 99,6 g Natrium in 1,5 l wasserfreies Methanol eine Methylatlösung hergestellt. Es werden dann nacheinander 1 kg α-Acetamino-β,β-dimethylacrylsäureäthylester (Rohprodukt), den man vorher durch Erwärmen am Wasserbad verflüssigt hat,

[13] u. [14]) A. **559**, 99 (1948).

und 1,44 l Benzylmerkaptan zugesetzt. Das Gemisch wird gut umgeschüttelt und in einem Wasserbad für 15 Stunden auf 70—75° erwärmt. Im Verlaufe der Umsetzung bildet sich zumeist ein kristalliner Kuchen.

Der Kolbeninhalt wird zu einem homogenen Brei verrührt und zu gleichen Hälften auf zwei 20-l-Rundkolben verteilt. Nach Übergießen mit jeweils 10 l 20-proc. Salzsäure wird die Flüssigkeit im Stickstoffstrom unter Rückflußkühlung 15 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich zumeist der größte Teil des S-Benzyl-penicillamins als Chlorhydrat ab, während überschüssiges Benzylmerkaptan an der Flüssigkeitsoberfläche schwimmt. Letzteres wird abgetrennt und durch Destillation in reinem Zustand zurückgewonnen. Die salzsaure Flüssigkeit wird erwärmt, wobei ausgefallenes Hydrochlorid in Lösung geht, und mit Aktivkohle gut durchgerührt. Nach dem Absaugen von der Kohle erhält man ein klares Filtrat. Unter gutem Rühren und Kühlen wird die Flüssigkeit mit 25-proc. Ammoniakwasser auf p_H 6—6,5 abgestumpft, wobei die Temperatur nicht über 30° steigen soll. Das S-Benzyl-penicillamin fällt in perlmutterglänzenden Blättchen aus. Nach einigem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt, durch Waschen mit Wasser gleichzeitig ausgefallenes Ammonchlorid entfernt und das Rohprodukt durch Lösen in 3—4 l 10-proc. Natronlauge und Wiederfällen mit Salzsäure (p_H 6) gereinigt. Ausbeute 750 g entspr. 58% d. Th. Das so gewonnene Produkt schmilzt bei 203—204°, nach dem Umkristallisieren aus viel Wasser bei 209°.

β,β-*Dimethylcystein (dl-Penicillamin)* (IX)

Die Entbenzylierung der α-Amino-β-benzylmercapto-isovaleriansäure zum dl-Penicillamin erfolgt nach bekannter Methode[15]) mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Das gebildete dl-Penicillamin wird vorteilhaft durch Umsetzung mit Aceton in die 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure übergeführt und aus dieser durch Erwärmen mit Wasser, wobei der Thiazolidinring aufgespalten wird, das Penicillamin zurückgewonnen[16]).

In einem verschlossenen und gegen Feuchtigkeit abgedichteten Aluminiumkessel (mit Rührer, Thermometertubus, einem Tubus zum Eintragen der Substanzen und einem Anschluß an einen stark saugenden Abzug), der von einem Kältebad mit Kohlensäureschnee-Aceton umgeben ist, werden 35 l flüssiges Ammoniak vorgelegt. Unter Rühren werden nun 2 kg S-Benzyl-penicillamin rationsweise eingetragen. Sobald die Temperatur auf —50 bis —60° gefallen ist, wird nach und nach in dünne Scheiben geschnittenes Natrium eingetragen. Nach einem Verbrauch von etwa 800 g bleibt die unmittelbar nach dem Eintragen zu beobachtende Blaufärbung der Lösung bestehen. Es wird nun langsam Ammonchlorid bis zum Verschwinden der Blaufärbung eingetragen (50 g). Nach Entfernen der Kühlung wird das Ammoniak unter gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff durch Absaugen bei gewöhnlicher Temperatur verdampft und der verbleibende feste Rückstand sofort in 6—7 l Wasser aufgelöst. Diese Lösung wird unter starkem Kühlen und gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff und HCl auf p_H 2 gebracht. Der Gasstrom wird so geregelt, daß die Temperatur nicht über 35° steigt. Die salzsaure Lösung wird nun mit Aktivkohle filtriert, wobei das bei der Entbenzylierung gebildete Toluol fast restlos im Rückstand bleibt. Bei dem nun folgenden Eindampfen der Flüssigkeit i. V. bei 40—50° wird das zwischendurch ausfallende Ammonchlorid abgesaugt und der Rückstand jeweils mit wenig

[15]) Wood u. Du Vineaud, J. biol. Chem. **131**, 267.
[16]) E. P. 585439 (1947) Wellcome Foundation.

Methanol gewaschen. Diese methanolische Waschflüssigkeit wird mit der Eindampfflüssigkeit vereinigt. Das als Rückstand verbleibende, vollkommen getrocknete Penicillamin-Salzgemisch wird in einer Reibschale fein zerrieben, zwei- bis dreimal mit je 1,5—2 l entwässertem, eiskaltem Aceton digeriert und die Auszüge schnell vom zurückbleibenden Salz abgesaugt (die Extraktion ist beendet, wenn eine wäßrige Lösung des Salzrückstandes mit Eisenchlorid nur mehr eine schwache Blaufärbung gibt). Der Acetonextrakt wird nun auf dem Dampfbad unter Rückflußkühlung 10—15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die gebildete 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure fällt als Chlorhydrat in weißen groben Kristallen aus. Nach dem Erkalten wird diese Verbindung abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Aus den Mutterlaugen können nach Eindampfen weitere Mengen des Thiazolidinderivates gewonnen werden. Diese Anteile fallen zunächst ölig an, verwandeln sich aber nach kurzem Stehen in eine kristalline Masse. Nach dem Waschen mit Aceton und Absaugen kann das Mutterlaugenprodukt mit der Hauptmenge vereinigt werden. Gesamtausbeute 1100 g (58% d. Th.). Schmp. 209° u. Z.

$C_8H_{16}O_2NSCl$ (225,5)	Ber.	N 6,39	S 14,10	Cl 15,80
	Gef.	« 6,59	« 14,10	« 15,95

Die Lösung von 200 g 2,2,5,5-Tetramethyl-thiazolidin-4-carbonsäure-chlorhydrat in 2 l destilliertem Wasser wird 2—3 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückflußkühlung auf 80° erwärmt. Im Anschluß hieran wird die Flüssigkeit i. V. (12 mm) bei 45° vollständig verdampft. Das dl-Penicillaminchlorhydrat hinterbleibt in schuppenförmigen rein weißen Kristallen. Die Trocknung erfolgt in einem Vakuumexsiccator über Schwefelsäure. Ausbeute 160 g.

Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Äther schmilzt das Chlorhydrat bei 140 bis 141°.

$C_5H_{12}O_2NSCl$ (185,5)	Ber.	N 7,56	S 17,30	Cl 19,15
	Gef.	« 7,31	« 17,41	« 19,10

Aus einer absolut alkoholischen Lösung des Chlorhydrates scheidet sich das freie Penicillamin bei Zugabe der molaren Menge Pyridin in kristallinem Zustand ab. Es schmilzt bei 202°.

α-Formyl-phenacetursäure-äthylester (Penaldinsäureäthylester) (XI)

In Ergänzung zu unseren früheren Angaben[17]) werden in der folgenden Vorschrift die Erfahrungen wiedergegeben, die wir bei der Darstellung dieser Verbindung in größerem Maßstab machen konnten.

In eine auf 3° abgekühlte Suspension von 45 g Natriumstaub in 1800 ccm wasserfreiem Benzol werden unter gutem Rühren 120 g Ameisensäureäthylester innerhalb von etwa 10 Minuten einfließen gelassen. Die Temperatur darf hierbei 3° nicht übersteigen. Nach 20 Minuten Rühren trägt man unter Abkühlen auf 0° den fein pulverisierten Phenacetursäure-äthylester (345 g) innerhalb von 15 Minuten ein. Nach einer Rührzeit von 4 Stunden (Außentemperatur 0—5°) wird die Kühlung weggenommen. Im Verlaufe des weiteren 16-stündigen Rührens steigt die Temperatur vorübergehend auf 30—32° an. Anschließend bleibt der gut verschlossene Kolben an einem kühlen Ort noch 2 Tage stehen, wonach der Inhalt eine gelb-braune Färbung angenommen hat. Der gesamte Kolbeninhalt wird nun auf 600—700 ccm Eiswasser gegossen und kräftig durchgeschüttelt. Nach Abtrennung der wäßrig-alkalischen Schicht wird das verbliebene Benzol nochmals mit 300—400 ccm Wasser ausgeschüttelt und dieser Auszug der bereits abgetrennten wäßrigen Lösung zugefügt. Die alkalische Lösung schüttelt man nun

[17]) A. **561**, 38 (1948).

mit etwa 500 ccm Äther aus, versetzt mit Aktivkohle und filtriert. Das Filtrat wird unter gutem Kühlen bei 5—10° mit conc. Salzsäure angesäuert (p_H 4), wobei der Formylester in Form eines Öles ausfällt. Dieses wird durch zweimaliges Ausschütteln mit je 500 ccm Äther dem Wasser entzogen, die vereinigten Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther i. V. bei gewöhnlicher Temperatur abgezogen. Der syrupöse Rückstand wird zur Entfernung von nicht umgesetztem Ameisensäureäthylester bei Hochvakuum 30 Minuten lang auf 30—35° erwärmt. Der so erhaltene α-Formyl-phenacetursäure-äthylester (290 g) stellt ein dickflüssiges gelb-braunes Öl dar und enthält Nebenprodukte.

α-*Phenacetylamino*-β-*piperidino-acrylsäureäthylester* (XII)

Bei der Kondensation des Rohesters mit Penicillamin zur Benzylpenicilloinsäure, die wir in Gegenwart von Piperidin durchführten[18]), konnten wir zeitweilig die Abscheidung einer gut kristallisierenden Verbindung beobachten, die wir als Verbindung XII erkannten. Diese Substanz ist sehr kondensationsfreudig und führt mit Penicillamin-chlorhydrat umgesetzt zu einem reinen Benzyl-penicilloinsäure-äthylester.

Zu einer Lösung von 185 g Formyl-phenacetursäure-äthylester in 100 ccm Alkohol werden 80 ccm Piperidin in 3 Portionen innerhalb von 1—2 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich stark. Beim Abkühlen beginnt sich das Umsetzungsprodukt (XII) in Form langer Nadeln auszuscheiden. Nach dem Stehen über Nacht verwandelt sich die Flüssigkeit in einen dicken Kristallbrei. Das Piperidin-derivat wird abgesaugt, gut abgepreßt und aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Ausbeute 100 g. Schmp. 146—148°.

$C_{18}H_{24}O_3N_2$ (316)	Ber. N 8,86	OC_2H_5	14,20
	Gef. « 8,79	«	14,53

d,l-Benzyl-penicilloinsäure-α-äthylester (XIII)

52 g von Verbindung XII werden in 180 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 30 g Penicillamin-chlorhydrat in 60 ccm Alkohol vereinigt. Das Gemisch wird unter Rückflußkühlung im Wasserbad auf 70° erwärmt. Schon nach einer Stunde ist die Eisenchloridreaktion auf Penicillamin negativ. Nach 2-stündigem Erwärmen wird der Alkohol i. V. abdestilliert und der zähflüssige Rückstand in etwa 150 ccm 10-proc. Natriumbikarbonatlösung aufgenommen. Zur Entfernung öliger Bestandteile wird die alkalische Flüssigkeit mit Äther durchgeschüttelt und abgetrennt. Nach erneutem Überschichten mit Äther wird die abgekühlte Lösung mit conc. Salzsäure angesäuert (p_H 4) und der ausfallende Penicilloinsäure-äthylester durch kräftiges Schütteln sofort in den Äther getrieben. Durch Ausziehen des Äthers mit einer 10-proc. Natriumbikarbonatlösung und durch erneutes Fällen gewinnt man den Ester in Form eines hellen zähen Syrups, der durch mehrmaliges Digerieren mit Wasser salzfrei gewaschen wird. Nach dem Trocknen i. V. über Schwefelsäure verwandelt sich diese Verbindung in eine glasig harte, farblose Masse, die leicht pulverisiert werden kann. Ausbeute 42 g. Schmp. bei 65—70°.

$C_{18}H_{24}O_5N_2$ S (380)]	Ber. N 7,36	S 8,42	OC_2H_5	11,82
	Gef. « 7,25	« 7,78	«	11,82

Chlorhydrat. Der nach unserer früheren Arbeitsweise[19]) aus dem Rohprodukt des Formyl-phenacetursäure-esters dargestellte Penicilloinsäure-α-äthylester enthielt schwer zu entfernende Beimengungen, so daß nur schlechte Analysenwerte

[18] u. [19]) A. **561**, 40 (1948).

erhalten werden konnten. Wir haben inzwischen den Ester in Form seines Chlorhydrates in gut kristallisiertem Zustand erhalten. Die Darstellungsmethode deckt sich im wesentlichen mit einer von amerikanischen Forschern inzwischen veröffentlichten Vorschrift[2]).

21 g des nach der früheren Methode dargestellten Benzyl-penicilloinsäure-α-äthylesters werden in 50 ccm Chloroform gelöst. Diese Lösung wird in 600 ccm einer 3,6 g trockenen Chlorwasserstoff enthaltenden Chloroformlösung eingegossen. Es wird von der auftretenden geringen Trübung abfiltriert und die klare Lösung i. V. zur Trockene eingedampft. Der harzige Rückstand wird in 180 ccm Essigsäureäthylester gelöst. Nach kurzem Stehen und Reiben mit dem Glasstab setzt kräftige Kristallisation ein. Das ausgefallene Chlorhydrat wird nach eintägigem Stehen abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausbeute 12,1 g. Schmp. 193° u. Z.

$C_{18}H_{25}O_5N_2SCl$ (416,5)	Ber. N 6,72	S 7,70	Cl 8,57	OC_2H_5 10,80
	Gef. « 6,70	« 7,60	« 8,71	« 10,72

Synth. d,l-Benzyl-penicilloinsäure-β-natrium (I)

Die Verseifung des d,l-Benzyl-penicilloinsäure-α-äthylesters zum (Mono)-β-Natriumsalz der Benzylpenicilloinsäure wird auf alkalischem Wege durchgeführt.

Zur Verhinderung einer Aufspaltung des Thiazolidinringes ist es erforderlich, mit sehr verd. Natronlauge zu verseifen. Bei der lyophilen Trocknung müssen deshalb größere Mengen Flüssigkeit bewältigt werden, was recht zeitraubend ist. Es hat sich daher als zweckmäßig erwiesen, zunächst die Lösung des bei der Verseifung gebildeten Dinatriumsalzes durch Oberflächenverdampfung i. V. weitgehend einzuengen. Beim Ansäuern mit der molaren Menge Salzsäure wird die schwächer saure α-ständige Carboxylgruppe freigesetzt.

10 g ($^1/_{38}$ Mol) d,l-Benzyl-penicilloinsäure-α-äthylester werden mit 525 ccm ($^2/_{38}$ Mol) 0,1 norm. Natronlauge etwa 10 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die entstandene Lösung wird filtriert und dann in einem Oberflächenverdampfungsapparat bei 1—2 mm bis auf etwa 50 ccm eingeengt. Diese Lösung wird nun unter kräftigem Schütteln und durch langsames Eintropfen von 15-proc. Salzsäure (6,5 ccm) angesäuert (p_H 4,5). Hierbei auftretende Fällungen gehen beim Schütteln wieder in Lösung. Die conc. Lösung wird nun mittels Kohlensäureschnee eingefroren und in bekannter Weise bei 1 mm Vakuum lyophil getrocknet. Als Rückstand verbleibt das β-Natrium-benzyl-penicilloat gemischt mit etwa 20% Natriumchlorid. Es wird fein pulverisiert und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Das salzhaltige Produkt zersetzt sich im Röhrchen erhitzt bei etwa 103°.

Analyse: Gef. N 6,07 S 6,73 Cl 11,81 Sulfatasche 39,16.

Auf Grund des gefundenen Chlorwertes und der Sulfatasche errechnet sich ein Kochsalzgehalt von 19,7%.

Auf salzfreie Substanz umgerechnet:

$C_{16}H_{19}O_5N_2SNa$ (374)	Ber. N 7,50	S 8,55
	Gef. « 7,51	« 8,37

Wegen der leichten Decarboxylierbarkeit des Mononatriumsalzes in Lösung wurde von Reinigungsversuchen abgesehen und das Rohprodukt direkt für die folgenden Ringschlußversuche verwendet. Zweckmäßig wird die Verbindung unter Ausschluß von Feuchtigkeit im Eisschrank aufbewahrt.

Ringschlußversuche zum Benzyl-penicillin (II)

Die Bildung einer antibiotisch wirksamen Substanz konnte zuerst bei der Umsetzung von synth. β-Natrium-penicilloat mit 1 Mol Phosphortrichlorid in benzolischer Suspension während 6-stündigen Rührens bei 0° beobachtet werden. Die Ausbeute war außerordentlich gering. Über die darauffolgenden zahlreichen Versuche zur Erhöhung der Ausbeute an wirksamer Substanz durch Austausch des Lösungsmittels, des Kondensationsmittels und der angewandten säurebindenden Base sowie durch Veränderung der Reaktionstemperatur soll hier nicht näher berichtet werden. Die besten Ausbeuten wurden unter den in der folgenden Vorschrift wiedergegebenen Versuchsbedingungen erzielt.

In einem 100 ccm fassenden Dreihalskolben (Schlifftuben) mit Rührverschluß und Rückflußkühler werden 40 ccm Dioxan vorgelegt und unter gutem Rühren und starkem Kühlen mit Kältegemisch 20 ccm (0,16 Mol) Dimethylanilin, 2 ccm (0,033 Mol) Eisessig und 5 g (0,01 Mol) synth. β-Natrium-penicilloat eingetragen. In die Suspension werden 2 ccm über Dimethylanilin destilliertes Phosphortrichlorid (0,023 Mol) langsam eingetropft, wonach ein heller kristalliner Brei entsteht. Die Kühlung wird weggenommen und der Inhalt des Kolbens durch Befächeln mit einer Gasflamme möglichst schnell bis zum beginnenden Sieden des Lösungsmittels erhitzt, was innerhalb von 1—2 Minuten der Fall sein soll. Unter mäßigem Schäumen und Gelbfärbung entsteht eine etwas trübe Lösung. Nach 3—5 Sek. Sieden wird das Reaktionsgemisch durch Eintauchen in ein frisch bereitetes Kältegemisch schnell abgeschreckt. Man rührt noch etwa 3—5 Minuten im Kältebad weiter und gießt dann den Kolbeninhalt in 750 ccm eiskalte gesättigte Dinatriumphosphat-Lösung ein, wobei eine milchige Emulsion entsteht. Das Reaktionsgefäß wird mit wenig Phosphat-Lösung nachgespült und die erhaltene Gesamt-phosphat-Lösung sofort mit 300 ccm eiskaltem Butylacetat ausgeschüttelt. Das Dimethylanilin und bei der Reaktion entstandene alkaliunlösliche Bestandteile gehen in das Lösungsmittel über. Die klare Phosphatlösung wird abgelassen und die Butylacetat-Schicht erneut mit 250 ccm kalter Dinatriumphosphat-Lösung ausgezogen. Dieser zweite Auszug, der schwach alkalisch reagieren muß, wird mit der Hauptmenge vereinigt. Die Phosphatlösung wird nun mit eiskalter 20-proc. Phosphorsäure angesäuert ($p_H \sim 2$), wobei die antibiotisch wirksame Substanz und alle alkalilöslichen Nebenprodukte neben wenig Penicilloinsäure ausfallen. Die Ausfällung wird durch zweimaliges Ausschütteln mit insgesamt 650—750 ccm frischdestilliertem, eiskaltem Butylacetat in das Lösungsmittel übergeführt. Durch Schütteln mit 400—500 ccm 20-proc. kalter Ammonsulfatlösung werden Reste von Phosphorsäure aus dem Lösungsmittel entfernt. Diese, die wirksame Substanz enthaltende Lösung wurde zur Ermittlung der Ausbeute bakteriologisch getestet und bis zu ihrer Weiterverarbeitung mit nachfolgenden Ansätzen im Eisschrank aufbewahrt.

Für die Testung verwendeten wir die Lochtestmethode nach Fleming in der von Killian[20]) beschriebenen vereinfachten Ausführung, wobei die Durchmesser der durch das Antibioticum Penicillin hervorgerufenen Hemmungsringe auf einer mit Staphylococcus aureus bewachsenen Agarplatte ermittelt wurden. Um bei unseren Versuchen die aus Schwankungen in der Wachstumsintensität des Erregers sich ergebenden Fehlerquellen weitestgehend auszuschalten, wurden jeweils Standardlösungen von natürlichem Benzyl-penicillin (G) mit 1,0 und 2,0 und 3,0 internationalen Einheiten (I. E.) pro ccm Lösung mitgetestet. Die eingesetzten

[20]) Killian, Die Penicilline. Edit. Cant. Freiburg 1948, S. 68.

Einheiten an wirksamer Substanz und die Werte für die gemessenen Hemmkreisdurchmesser wurden graphisch aufgetragen. Die jeweils erhältliche Standardkurve gestattete nach Messung der bei der Testung des synthetischen Benzylpenicillins erhaltenen Hemmkreise eine direkte Ablesung des Gehaltes an wirksamer Substanz in I. E. durch Interpolation.

Die bei einer nach der obigen Vorschrift durchgeführten Umsetzung anfallende Butylacetatlösung (650—750 ccm) enthält durchschnittlich 2—3 I. E. pro ccm, entsprechend einer Gesamtausbeute von 1300—2100 I. E. (0,8—1,2 mg) an synthetischem Penicillin G aus 5 g β-Natrium-penicilloat[21]).

Für eine Isolierung des Penicillins in Substanz war in Anbetracht der schlechten Ausbeute der Einsatz größerer Mengen an Material erforderlich. Es wurden 70 aufeinanderfolgende Umsetzungen mit je 5 g β-Natrium-benzyl-penicilloat durchgeführt.

Bei größeren Ansätzen fielen die Ausbeuten ab, vermutlich weil hierbei eine längere Anheizzeit für die Ingangsetzung der Reaktion benötigt wird und die Abkühlung nach erfolgter Umsetzung sich länger hinzieht, so daß schon während dieser Arbeitsphase ein teilweiser Abbau des gebildeten Penicillins eintritt.

In der folgenden Tab. sind die jeweils erzielten Ausbeuten an synth. Benzyl-penicillin in I. E. aus 10 Ringschlüssen bei Ansätzen zu je 5 g β-Natriumpenicilloat auszugsweise wiedergegeben.

Tab. 1

Ansatz-Nr.	Butylacetatlösung	Hemmkreisdurchmesser		Intern. Einh. Penicillin	
		Standardlösg. (2 I. E.)	Synth. Penic.	pro ccm	Gesamt
52	700 ccm	26,0 mm	29,0 mm	3,0	2100
53	690 «	26,5 «	27,5 «	2,5	1500
54	710 «	25,5 «	25,5 «	2,0	1420
55	720 «	25,5 «	27,5 «	2,5	1740
56	710 «	25,5 «	28,0 «	3,0	2130
57	670 «	27,0 «	27,0 «	2,0	1340
58	700 «	27,0 «	29,0 «	2,7	1900
59	690 «	27,0 «	28,0 «	2,3	1600
60	710 «	25,5 «	29,0 «	3,0	2130
61	710 «	25,5 «	27,0 «	2,5	1700

Die bei 70 Umsetzungen entstandene Penicillinmenge war in 49,125 l Butylacetat gelöst. Die Lösung enthielt insgesamt 106670 I. E. entsprechend 64 mg an wirksamem Benzyl-penicillin.

[21]) 1 mg Penicillin G entspr. 1667 internat. Einheiten.

Versuche zur Anreicherung und Isolierung des synthetischen Benzyl-penicillins

Die Anreicherung des Benzyl-penicillins erfolgte durch chromatographische Adsorption und darauffolgende Gegenstromverteilungen. Es erwies sich als zweckmäßig, die wirksame Substanz aus dem Butylacetat in Äther überzuführen. Die ätherische Lösung wurde in mehrere Anteile aufgeteilt, die nacheinander unter gleichen Bedingungen chromatographiert wurden. Mit der etappenweisen Aufarbeitung der Lösung sollte die Gefahr eines teilweisen Abbaues des Penicillins durch zu langes Verweilen in der Säule ausgeschaltet werden. Mit Rücksicht auf die Thermolabilität des Penicillins in Lösung erfolgte die Durchführung der Gegenstromverteilungen in einem Kühlraum bei einer Temperatur von 5—8°.

Je 2800 ccm der nach Aufarbeitung der 70 Ringschlußversuche angefallenen Butylacetat-Lösung (49 l) wurden nacheinander mit 500, 300 und 200 ccm kalter gesättigter Dinatriumphosphat-Lösung ausgezogen. Die schwach alkalisch (p_H 7,5—8) reagierenden Phosphatauszüge dann mit 400 ccm kaltem dest. Äther überschichtet, mit 230 ccm 20-proc. Phosphorsäure angesäuert (p_H 1—2) und kräftig durchgeschüttelt. Nach nochmaligem Ausschütteln der phosphorsauren Flüssigkeit mit etwa 350 ccm Äther war das Penicillin restlos in das Lösungsmittel übergegangen. Die vereinigten Ätherauszüge (730 ccm) wurden durch Schütteln mit 200 ccm eiskalter 20-proc. Ammonsulfatlösung säurefrei gewaschen. Die aus insgesamt 49 l Butylacetatlösung in der beschriebenen Weise gewonnenen und gesammelten Ätherextrakte (12680 ccm) wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Um beim Einengen dieser Lösung einen Abbau des Penicillins durch zu langes Erwärmen zu verhindern, wurde die Gesamtlösung in sieben Teile zu je 1810 ccm aufgeteilt und diese nacheinander i. V. bei 30° im Stickstoffstrom bis auf 180—200 ccm eingeengt. Von den vereinigten Konzentraten (1340 ccm) wurde durch Testung der Gehalt an Benzyl-penicillin zu 83000 I. E. bestimmt.

Zur Ermittlung des Reinheitsgrades wurde der Gehalt der Lösung an Trockensubstanz ermittelt. Eine Probe von der Lösung (4 ccm) wurde an der Hochvakuumpumpe eingedampft und die verbleibende Trockensubstanz ausgewogen.

4 ccm enthielten 0,0776 g Trockensubstanz, demnach 1340 ccm 26,029 g Trockensubstanz.

Bei einem Gesamtgehalt der Lösung von 83000 I. E. Benzyl-penicillin ergibt sich daraus ein Reinheitsgrad von 3,2 I. E./mg.

Diese Methode der Reinheitsgradbestimmung wurde auch bei den folgenden Versuchen angewandt.

Chromatographische Adsorption

Ein Glasrohr von 1 m Länge und 5 cm Durchmesser wurde mit einer Aufschlämmung von Aluminiumoxyd in Äther zu einer 60 cm hohen Adsorptionssäule aufgefüllt. Je 335 ccm von dem ätherischen Konzentrat des vorhergehenden Versuches wurden auf die Säule gegeben und die Flüssigkeit unter schwachem Vakuum langsam durchgesaugt. Zur Vervollständigung der Entwicklung des Chromatogramms wurden 1000 ccm feuchter Äther nachgegeben. Über den Adsorptionsverlauf der in der Lösung enthaltenen farblosen Substanzen erhielten wir durch Bestrahlen der Säule mit U.-V.-Licht Anhaltspunkte. An Hand von Vorversuchen konnten wir feststellen, daß der größte Teil der wirksamen Substanz zwischen zwei gelblich fluoreszierenden Zonen festgehalten wurde (Fig. 1). Das Aluminiumoxyd wurde trockengesaugt und die Säule in vier, den gebildeten

Zonen (I bis IV) entsprechende Abschnitte aufgeteilt. Diese wurden getrennt mit je 150—160 ccm kalter Dinatriumphosphat-Lösung extrahiert. Die vier hintereinander durchgeführten Chromatographien zeigten im U.-V.-Licht das gleiche Bild, so daß die Phosphatauszüge der entsprechenden Zonenabschnitte vereinigt werden konnten. Von diesen Auszügen wurde durch Testung der Penicillingehalt ermittelt.

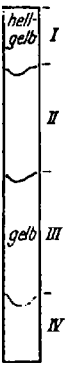


Fig. 1

Zone	ccm Phosphatlsg.	I. E. Penicillin
I	550	21 500
II	620	59 080
III	670	—
IV	620	—

Folgende Aufstellung vermittelt einen Überblick über die bei den einzelnen Arbeitsgängen aufgetretenen Verluste an wirksamer Substanz:

Butylacetat-Lösung	49 000 ccm	106 670 I. E.
Ätherlösung vor dem Einengen ...	12 680 ccm	98 000 I. E.
Ätherlösung eingeengt	1 340 ccm	83 000 I. E.
Gesamtgehalt in der Phosphatlösung nach der Chromatographie	1 170 ccm	80 580 I. E.

Den starken Abfall an wirksamer Substanz beim Einengen der penicillinhaltigen Ätherlösung haben wir wiederholt beobachtet.

Die Fraktionen I und II mit der wirksamen Substanz wurden zusammengegeben, mit 900 ccm kaltem dest. Äther überschichtet und mit 20-proc. Phosphorsäure angesäuert (p_H 1—2). Bei längerem kräftigem Schütteln löste sich die entstandene Fällung im Äther. Die saure wäßrige Flüssigkeit wurde zur restlosen Erfassung des Penicillins noch zweimal mit je 450 ccm Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge sodann mit 300 ccm Ammonsulfat-Lösung säurefrei gewaschen, mit wenig Natriumsulfat getrocknet und i. V., wie oben beschrieben, auf 450 ccm eingeengt. Diese Lösung enthielt 52 080 I. E. Benzyl-penicillin in 9,54 g Trockensubstanz, entsprechend einem Reinheitsgrad von 5,4 I. E. pro mg.

Gegenstromverteilungen

Die nach der Chromatographie erhaltene ätherische Penicillin-Lösung (450 ccm) wurde in einem Kühlraum bei 5—8° einer 8-stufigen Gegenstromverteilung zwischen je 450 ccm 2-m-Phosphatpuffer vom p_H 4,80 und 450 ccm Äther in neun 1-l-Scheidetrichtern (bezeichnet 0—8) unterworfen. Die Phosphatlösung und der zur Verwendung kommende dest. Äther waren vorher gegenseitig gesättigt. Die Schütteldauer bei der Gegenstromverteilung betrug jeweils 2 Minuten. Nach beendeter Verteilung wurde jede der neun Pufferlösungen mit 115 ccm 20-proc. Phosphorsäure angesäuert, die wirksame Substanz in den Äther geschüttelt und nach Ablassen der sauren wäßrigen Schicht jede Ätherfraktion mit 50 ccm Ammonsulfatlösung säurefrei gewaschen. Nach Testung der Lösungen und Eindampfen einer Probe wurde jeweils der Trockenrückstand ermittelt und wie beschrieben der Reinheitsgrad bestimmt.

Die das Maximum an Penicillin enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Wasser durch Ausfrieren mittels Kohlensäureschnees entfernt und die Lösung für die nächste Verteilung auf 300 ccm wie beschrieben eingeengt. Im Laufe der vier durchgeführten 8-stufigen Gegenstromverteilungen konnte die zur Verwendung gelangende Lösungsmittel- und Puffer-menge etappenweise verringert werden.

Über den Verlauf der einzelnen Gegenstromverteilungen orientiert die nachfolgende Aufstellung (I—V).

I

Je 400 ccm Äther und 400 ccm Phosphatpuffer vom p_H 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	I. E. / mg
0	100	1720	0,6
1	1150	1270	1
2	5650	785	7,3
3	9600	530	18
4	8000	510	16
5	6750	580	12
6	3500	710	5
7	1000	970	1
8	100	1600	0,7
Gesamt:	35850	8675	

Die Fraktionen 2—6 wurden für die nächste Verteilung auf 300 ccm eingeengt

II

Je 300 ccm Äther und 300 ccm Phosphatpuffer vom p_H 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	I. E. / mg
0	200	238	0,9
1	1680	275	6,1
2	5600	256	22
3	10200	270	38
4	7800	280	28
5	6400	330	19,4
6	2500	340	10,3
7	800	345	2,3
8	80	360	0,2
Gesamt:	35260	2694	

Die Fraktionen 2—5 wurden für die nächste Verteilung auf 200 ccm eingeengt

III

Je 200 ccm Äther und 200 ccm Phosphatpuffer vom p_H 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	I. E. / mg
0	193	31	6,2
1	1396	77	18
2	3572	107	33
3	6845	120	57
4	5820	177	33
5	3700	185	20
6	3196	140	23
7	842	94	9
8	165	20	8,3
Gesamt:	25729	951	

Die Fraktionen 2—6 wurden für die nächste Verteilung auf 100 ccm eingeengt

IV

Je 100 ccm Äther und 100 ccm Phosphatpuffer vom p_H 4,80

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	I. E. mg
0	100	32	3
1	700	36	20
2	2350	67	35
3	4600	98	47
4	6650	131	51
5	4200	140	30
6	3070	128	24
7	1050	86	12
8	160	72	2
Gesamt:	22880	790	

Die Fraktionen 1—7 wurden für die nächste Verteilung auf 30 ccm eingeengt

V

Je 30 ccm Äther und 30 ccm Phosphatpuffer vom pH 4,40

Frakt.	Einhtn.	mg Subst.	I. E./mg
0	—	16	—
1	—	0	—
2	—	0,6	—
3	100	6	18
4	260	3,3	85
5	600	14	43
6	1500	21,8	69
7	2800	35	80
8	5200	50	104
9	3600	71	50
10	2400	105	21
11	1030	136	7,7
12	500	167	3
Gesamt:	17990	625,7	

Der nach der dritten Verteilung erzielte Reinheitsgrad von 57 I. E./mg (III) konnte durch eine weitere Verteilung unter denselben Bedingungen nicht überschritten werden. Erst bei Verwendung eines etwas saurer gestellten Phosphatpuffers (p_H 4,40) und einer 12-stufigen Apparatur konnte eine weitere Anreicherung auf 104 I. E./mg erzielt werden (V). Eine weitere Gegenstromverteilung unter den gleichen Bedingungen blieb erfolglos, da vermutlich dem zu erwartenden Anreicherungseffekt ein Abbau des Penicillins entgegenstand.

Triäthylammon-salz des synthetischen Produkts

Die aus der letzten Gegenstromverteilung hervorgegangenen Fraktionen 5—10 wurden zusammengegeben. Die vereinigten Ätherlösungen enthielten 189,5 mg Trockensubstanz mit insgesamt 9680 I. E. (5,8 mg) an wirksamer Substanz. Es lag demnach ein Reinheitsgrad von 51 I. E. pro mg Substanz vor. Durch Einfrieren mit Kohlensäureschnee wurde die Ätherlösung zunächst entwässert und i. V. bei Raumtemperatur auf 10 ccm eingeengt. Diese Lösung wurde nun mit 1,5 ccm einer frisch hergestellten 10-proc. Lösung von Triäthylamin in trocknem, mehrmals dest. Äther versetzt. Es trat eine milchige Trübung auf und nach dem Stehen über Nacht im Eisschrank hatte sich die Fällung am Boden des Gefäßes in Form eines hellen Syrups abgesetzt. Der Äther wurde abdekantiert und das syrupöse Triäthylammonsalz dreimal mit frischem Äther gewaschen. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank hatte sich der Syrup in eine feste Masse verwandelt, die unter Hochvakuum getrocknet und pulverisiert werden konnte. Das so gewonnene Triäthylammonsalz (97 mg) wurde zur Analyse gegeben.

$C_{21}H_{33}O_4N_3S$ (435) Ber. S 7,38 N 9,65
Gef. « 6,29 « 8,58

Die Analyse gibt das im Triäthylammon-salz des Benzyl-penicillins vorliegende Verhältnis von Schwefel zu Stickstoff (1:3) wieder. Es kann hieraus der Schluß gezogen werden, daß die zu niedrig gefundenen Analysenwerte auf das Vorhandensein einer schwefel- und stickstofffreien Substanz im Rohprodukt zurückzuführen sind. Die wesentlich geringere Wirksamkeit des synthetischen Triäthylammonsalzes kann mit der Annahme eines Gehaltes von unwirksamen Stereoisomeren des Penicillins erklärt werden.

Aus den gefundenen Testwerten ergibt sich eine Gesamtwirksamkeit von

1000 I. E. (0,75 mg) für 15,3 mg Triäthylammonsalz, demnach

6320 I. E. (4,74 mg) für 97,0 mg Triäthylammonsalz (Gesamtausbeute).

97 mg Triäthylammon-salz entsprechen in der Wirksamkeit 79,4 mg Natriumsalz, daraus errechnet sich ein Reinheitsgrad von 80 I. E. pro mg.

Durch die Fällung des Penicillins als Triäthylammon-salz war demnach der Reinheitsgrad von 51 I. E./mg auf 80 I. E./mg angestiegen.

Nebenprodukte bei der Ringschlußreaktion

Die Hauptmenge der eingesetzten Penicilloinsäure bleibt beim Ansäuern des Phosphatauszuges aus der Reaktionslösung und nach Abtrennen der alkaliunlöslichen Anteile in der wäßrigen Phase, während nur ein kleiner Teil mit dem Penicillin von dem Butylacetat aufgenommen wird. Zu ihrer Rückgewinnung wird die angesäuerte Phosphatlösung mit Natronlauge abgestumpft (p_H 7 bis 7,5) und durch Oberflächenverdampfung im Hochvakuum unter mehrmaligem Abtrennen der ausgefallenen anorgan. Salze weitestgehend eingedampft. Die eingeengte Lösung wird angesäuert ($p_H \sim 3$), eingefroren und lyophil getrocknet. Aus dem erhaltenen Salzrückstand kann sodann durch Alkoholextraktion die freie Benzyl-penicilloinsäure isoliert werden. Der nach Eindampfen des alkoholischen Extraktes erhaltene zähflüssige Rückstand wird durch Lösen in Bikarbonatlösung, Filtration mit Aktivkohle und Ausfällen mit Salzsäure umgelöst. Dabei fällt die freie Penicilloinsäure als zähflüssige Masse an, die beim Trocknen i. V. fest wird und pulverisiert werden kann. Durch erneutes Lösen in der molaren Menge 0,1 n-Natronlauge und nachfolgende lyophile Trocknung kann hieraus das β-Natrium-penicilloat wieder hergestellt werden, welches erneut für die Ringschlußreaktion verwendbar ist.

Die aus 70 Umsetzungen zu je 5 g β-Natrium-penicilloat stammende Phosphatlösung (etwa 70 l) enthielt 156 g Penicilloinsäure, wie durch Aufarbeitung eines Teiles (16 l) nach der soeben beschriebenen Arbeitsweise ermittelt werden konnte.

Die bei der Umsetzung entstandenen alkaliunlöslichen Nebenprodukte gehen mit dem Dimethylanilin beim ersten Ausschütteln des Dinatriumphosphat-Auszuges mit Butylacetat in das Lösungsmittel über. Nach Abdampfen des Butylacetats und Abdestillieren des Dimethylanilins im Hochvakuum (1—2 mm) erhält man einen dunkelgefärbten Syrup. Da hieraus keine definierten Verbindungen isoliert werden konnten, wurde dieser stark schwefelhaltige Nebenproduktanteil verworfen.

Die bei der chromatographischen Adsorption angefallenen, von Penicillin freien Säulenabschnitte III und IV wurden ebenfalls mit Dinatriumphosphat-Lösung ausgezogen. Beim Ansäuern dieser Auszüge mit 20-proc. Phosphorsäure fiel in beiden Fällen eine weiße und flockige Substanz aus, die durch Lösung in 10-proc. Natriumbikarbonat-Lösung und Wiederfällen mit Salzsäure gereinigt wurde. Sie ergaben den gleichen Schmp. (145°) und bei der Mischprobe keine Depression. Gesamtausbeute 8,5 g.

Analyse: Fällung aus III Gef. N 6,75 S 7,16
« « IV Gef. « 6,63 « 7,42

Die gefundenen Werte sprechen weder für das Vorliegen von Penicilloinsäure noch für deren Dekarboxylierungsprodukt, der Penilloinsäure. Eine Konstitutionsaufklärung dieser Substanz steht noch aus.

Benzylpenicilloinsäure-β-Natrium aus natürlichem Benzylpenicillin (G)

Bei der schon bekannten[2]) Darstellungsmethode wurden kleine Abänderungen getroffen.

240 mg krist. Penicillin G (Heyden, USA) werden in 8 ccm 0,1 n-Natronlauge gelöst und bei Zimmertemperatur etwa 10 Stunden lang geschüttelt. Zur Kontrolle der restlosen Inaktivierung des Penicillins wird eine Probe der Lösung im Lochtest nach Fleming gegen Staphylococcus aureus geprüft. Es darf keine Wachstumshemmung mehr auftreten. Die unwirksame Lösung wird mit 1 norm. Salzsäure auf p_H 4,5 angesäuert, filtriert, eingefroren und im Hochvakuum lyophil getrocknet. Als Rückstand verbleiben 270 mg β-Natrium-benzylpenicilloat in Form eines weißen amorphen Pulvers.

Ringschluß zum Benzyl-penicillin mit „natürl." Benzyl-penicilloinsäure-β-Natrium

250 mg etwa 80-proc. β-Natriumbenzylpenicilloat, aus natürlichem Penicillin durch alkalische Hydrolyse gewonnen (s. oben), wurden wie im Falle des synthetischen Penicilloats (s. S. 215) in 2 ccm Dioxan in Gegenwart von 1 ccm Dimethylanilin und 0,1 ccm Eisessig mit 0,1 ccm Phosphortrichlorid zur Umsetzung gebracht und das Reaktionsgemisch wie dort aufgearbeitet. Das gebildete Penicillin wurde nach dem Ansäuern des Phosphatauszuges in Butylacetat aufgenommen (90 ccm Lösung) und im Vergleich zu Standardlösungen mit natürlichem Penicillin G getestet.

Standardlösg. mit 0,5 I. E./ccm ergab 21,5 mm Hemmkreisdurchmesser
« mit 1,0 I. E./ccm ergab 26,0 mm Hemmkreisdurchmesser
« mit 2,0 I. E./ccm ergab 31,0 mm Hemmkreisdurchmesser

Die Lösung des Produktes aus dem Ringschlußversuch ergab auf der gleichen Agarplatte 32,0 mm Hemmkreisdurchmesser. 1 ccm der obigen Butylacetatlösung enthielt demnach eine 2,25 I. E. entsprechende Penicillinmenge.

Auf die Gesamtlösung von 90 ccm entfallen demnach 200 I. E., die einer Ausbeute von 120 γ-Penicillin G aus 250 mg etwa 80-proc. Penicilloat entsprechen, das ist etwa das Doppelte der aus dem synthetischen β-Natriumpenicilloat erhaltenen Maximalausbeute.

Identitätsnachweise von synthetischem mit natürlichem Benzyl-penicillin

a) *Abbau in wäßriger Lösung*

Die wäßrigen Lösungen von synthetischem[22]) und natürlichem Penicillin G-Natrium (Heyden, USA) mit 6 I. E. pro ccm an wirksamer Substanz wurden nebeneinander 20 Stunden auf 37° erwärmt. Die hierauf folgenden Testierungen

[22]) Die Lösung des synthetischen Penicillin-natriums wurde hier, wie auch bei allen folgenden Versuchen, durch Ausziehen des penicillinhaltigen Äthers mit Natriumbicarbonatlösung und Abstumpfen der Lösung mit Phosphorsäure auf p_H 6,5 hergestellt.

ergaben für das synthetische Produkt einen Abfall in der Wirksamkeit auf 1,5 I. E./ccm und für das natürliche Penicillin auf 3,0 I. E./ccm. Der etwas raschere Abfall der Aktivität im Falle des synthetischen Penicillins dürfte auf seinen geringeren Reinheitsgrad zurückzuführen sein. Auch bei der Isolierung des natürlichen Penicillins aus Nährbrühen hat man beobachtet, daß Verunreinigungen den Penicillinabbau beschleunigen.

b) *Papierchromatographie*

Durch die Arbeiten amerikanischer Autoren[23]) ist bekannt, daß die von Schimmelpilzen gebildeten Penicilline bei der papierchromatographischen Entwicklung mit Lösungsmitteln nicht einheitlich wandern. Penicillin G und Penicillin K lassen sich deutlich differenzieren, nachdem letzteres wesentlich schneller wandert. Um zu zeigen, daß das synthetische Penicillin bei der Papierchromatographie an der für das Penicillin G charakteristischen Stelle auf dem Papierstreifen erscheint, wurden Vergleichsversuche mit synthetischem, natürlichem, einem Gemisch beider und einem viel K-haltigen Nährbrühen-Penicillin angestellt. In einfacher Ausführung wurde die chromatographische Entwicklung im aufsteigenden Lösungsmittelstrom durchgeführt.

Ungehärtetes Filterpapier (Schleicher und Schüll) wurde mit einer 25-proc. Phosphatpufferlösung vom p_H 6—6,5 getränkt, luftgetrocknet und in Streifen von 1 cm Breite und 35 cm Länge geschnitten. Die Papierstreifen wurden 24 Stunden vor Benutzung mittels Heißdampf sterilisiert und in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Dabei behält das Papier einen für die Entwicklung erforderlichen Feuchtigkeitsgehalt. Die zur Untersuchung gelangenden wäßrigen Penicillinlösungen waren mit Phosphatpuffer auf p_H 5—5,5 eingestellt und enthielten je 10 I. E./ccm an wirksamer Substanz. Je 0,05 ccm der Lösung wurden 4 cm von einem Ende des Streifens entfernt aufgetropft und die Papierstreifen in 500 ccm Meßzylindern, welche mit je 5 ccm mit Wasser gesättigtem Amylacetat beschickt waren, so eingehängt, daß sie die Glaswand nicht berührten und die Stellen mit der aufgebrachten Penicillinlösung nicht in das Lösungsmittel eintauchte. Nach etwa 3-stündiger Entwicklungsdauer bei einer Außentemperatur von 10° wurden die Streifen an der Luft getrocknet. Die Sichtbarmachung der Fixierungsstellen erfolgte durch Auflegen der Papierstreifen auf einer mit Staphylococcus aureus beimpften, entsprechend groß gewählten Agarplatte. Fig. 2 zeigt die nach 20-stündigem Bebrüten bei 37° entstandenen Hemmzonen.

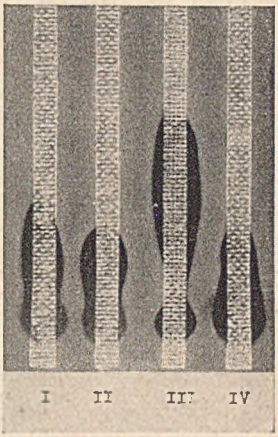


Fig. 2.
Papierchromatographie
I Synth. Penicillin G
II Natürl. Penicillin G
III Nährbrühen-Penicillin mit K
IV Gemisch von I und II

Aus ihrer Lage ist zu ersehen, daß sich das synthetische Penicillin, das natürliche reine Penicillin G und das Gemisch der beiden

[23]) Goodall und Levi, Nature Nr. **4090** (1946), S. 675. Winston und Sparr, Science **1947**, S. 192.

praktisch gleich verhielten. Das mitverwendete Nährbrühen-Penicillingemisch ergab zwar infolge des überwiegenden Vorhandenseins der leichter löslichen Komponente K ein abweichendes Bild, doch fällt auch bei dieser Probe die Fixierungsstelle der schwerlöslichen vor allem penicillin-G-haltigen Penicillin-Anteile mit denen der anderen Streifen zusammen.

c) *Verhalten gegen Penicillinase*

Für diesen Test stand uns eine Penicillinase der Firma Schenley Labor. Inc. (USA) zur Verfügung. Wie bei den vorhergehenden Versuchen wurde zum Vergleich natürliches Penicillin G herangezogen. Von den Natriumsalzen beider Penicilline wurden Lösungen mit einem Gehalt von 5 I. E./ccm hergestellt und hiervon je zwei Proben entnommen. Während die eine Probe mit dem gleichen Volumen einer wäßrigen Penicillinase-Lösung mit 10 Schenley-Einheiten pro ccm versetzt war, blieb die andere Probe ohne Enzymzusatz. Beide Proben wurden für eine Stunde auf 37° erwärmt und anschließend gegen Staphylococcus aureus getestet. Das Ergebnis ist aus Fig. 3 ersichtlich.

Bei den mit Penicillinase versetzten Proben war völlige Inaktivierung eingetreten, während die enzymfreien Proben noch eine im Vergleich zu den Ausgangslösungen unveränderte (5 I. E./ccm) Wirksamkeit ergaben.

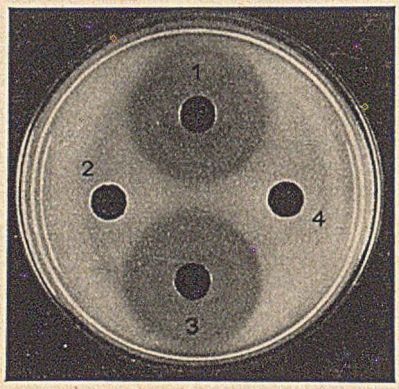


Fig. 3. Penicillinase-Test

1 Synthet. Penicillin G ohne Penicillinase
2 « « G mit «
3 Natürl. « G ohne «
4 « « G mit «

d) *Verhalten gegen Bacterium Coli*

Coli-Bakterien werden in ihrem Wachstum durch Penicillin nicht gehemmt. Die Resistenz von Coli-Bakterien einerseits und die hohe Wirkung des Penicillins gegen Staphylococcen andererseits lassen sich gut demonstrieren durch die kombinierte Anwendung des Flemingschen Lochtestes mit dem Knöllschen Strich-

test auf einer Agarplatte[24]). Unser Versuchsergebnis wird durch die Fig. 3 und 4 veranschaulicht. Wie bei dem natürlichen Penicillin G wächst auch bei dem synthetischen Produkt der Colistamm ungehindert in den Bereich des in den Agar eindiffundierten Penicillins ein, während das Wachstum des Staphylococcus aureus — durch die bekannte Hemmzone erkennbar — unterbunden wird. Der Test wurde nach 16-stündigem Bebrüten bei 37° ausgewertet.

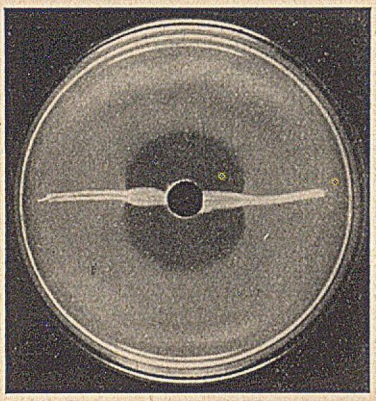


Fig. 4.
Coli-strichtest mit synt. Penicillin G

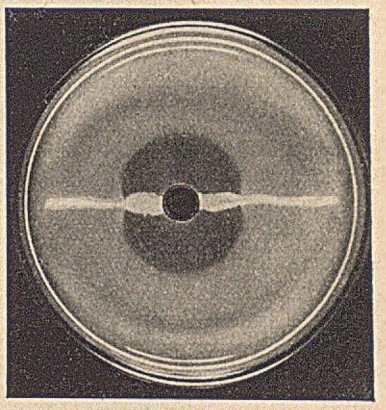


Fig. 5.
Coli-strichtest mit nat. Penicillin G

Unsere Vergleichsversuche ergaben demnach völlige Identität des auf synthetischem Wege gewonnenen Penicillins G mit dem auf biologischem Wege gebildeten Antibioticum.

Die Hemmung der Katalase durch merichinogene*) Amine

Von *L. Horner* und *C. Betzel*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Frankfurt a. Main)

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 9. November 1950)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit[1]) hat der eine von uns Vorstellungen über den Vorgang der oxydativen Entalkylierung bei Aminen und Äthern entwickelt und darauf hingewiesen, daß die Ablösung von Alkylgruppen vom Stickstoff und Sauerstoff auch in vivo mit großer Wahrscheinlichkeit auf oxydativem Wege erfolgt.

[24]) Killian, Die Penicilline, Edit. Cant. Freiburg 1948, S. 77.

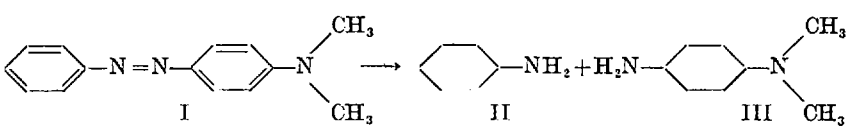
*) Darunter sollen solche Amine verstanden sein, die durch Oxydation leicht in Merichinone übergehen.

[1]) Angew. **62**, 359 (1950).

Die Bemühungen, die dort geäußerten Anschauungen experimentell zu stützen, waren Ausgangspunkt und Anstoß zu nachfolgender Untersuchung. In diesem Zusammenhang mußte die Umwandlung von tertiärem Amin in sekundäres interessieren, so wie dies z. B. von Hildebrand[2]) für m-Dimethylaminophenol und von Miller und Mitarbeiter[3]) für das Buttergelb festgestellt worden war. Letzteres konnte nach dem Verfüttern als Monomethylaminoprodukt bzw. in völlig entalkylierter Form isoliert werden. Anderen amerikanischen Autoren gelang es sogar, p-Phenylendiamin nach Verfüttern von Buttergelb aus dem Harn abzutrennen[4]).

Von den vielen Oxydationsmöglichkeiten, über die der lebende Organismus verfügt, haben wir aus Analogiegründen[1]) und als Arbeitshypothese das Wasserstoffsuperoxyd bevorzugt diskutiert†). Unter der Annahme aber, daß Wasserstoffsuperoxyd entweder allein oder zusammen mit einem Aktivator wie Fe^{II} z. B. wirklich für die oxydative Entalkylierung verantwortlich zu machen sei, mußte jenes Fermentsystem, das die Entstehung freien Wasserstoffsuperoxyds verhindert, nämlich die Katalase, wenigstens teilweise inaktiviert sein. Diese Ferment-inaktivierung könnte aber nach unserer Meinung bereits durch Stoffe erfolgen, die in einer nahen Beziehung zu den Verbindungen stehen, die selbst die Entalkylierung erleiden.

Von Azokörpern ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß sie in vivo an der Azobrücke hydrierend zu Anilinen aufgespalten werden[5]). So sollte aus Buttergelb (I) Anilin (II) und p-Aminodimethylanilin (III) entstehen:



I II III

Wenn die oben geäußerte Arbeitshypothese Gültigkeit hat, so sollten II oder III oder auch Abwandlungsprodukte hiervon die Katalase hemmen. Aus diesem Grunde wurde eine Reihe von Aminen auf ihre inhibierende Wirkung hin untersucht.

[2]) Arch. Path. **65**, 78.

[3]) J. A. Miller, E. C. Miller, C. A. Baumann, Cancer Research **5**, 162—168 (1945).

[4]) E. S. Stevenson, K. Dobriner, C. P. Rhoads, Cancer Research **2**, 160 (1942).

†) Wie wir nachträglich feststellen konnten, ist es Wm. Anderson (C. **1950** I,1090) gelungen, das Buttergelb mit Milas Reagenz (H_2O_2 in tertiärem Butanol $+OsO_4$) bei 37° im Laufe von 12 Stunden zu p-Mono-methylamino-azobenzol (ca. 20 %) und p-Amino-azobenzol (ca. 2 %) abzubauen.

[5]) R. L. Mayer, Arch. Dermatol. Syph. **156**, 331 (1928); J. Tréfouël und Mitarbeiter, C. R. Soc. Biol. **120**, 756 (1936).

Eine unserer Fragestellung völlig entsprechende Untersuchung wurde 1943 von R. Kuhn und Beinert im Anschluß an eine amerikanische Arbeit durchgeführt[6]). Die amerikanischen Autoren glaubten gefunden zu haben, daß die Carboxylase durch p-Aminodimethylanilin spezifisch gehemmt wird. Kuhn und Beinert konnten dann zeigen, daß erst Oxydationsprodukte dieses Amins — das Wurstersche Rot bereits deutlich, ganz ausgeprägt aber p-Chinon, das auch in Substanz aus solchen Ansätzen isoliert werden konnte — die Hefecarboxylase blockieren.

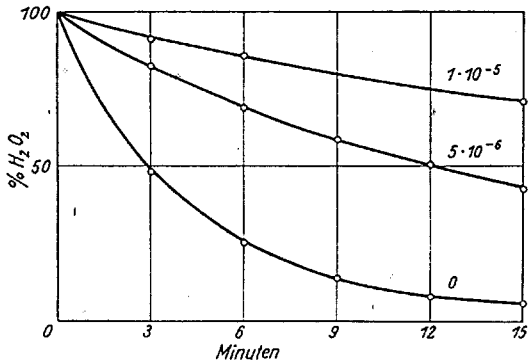


Fig. 1.
Hemmung durch KCN

Unsere Arbeitshypothese wurde aufs beste durch das Experiment bestätigt; denn p-Aminodimethylanilin (III) verringert bereits bei

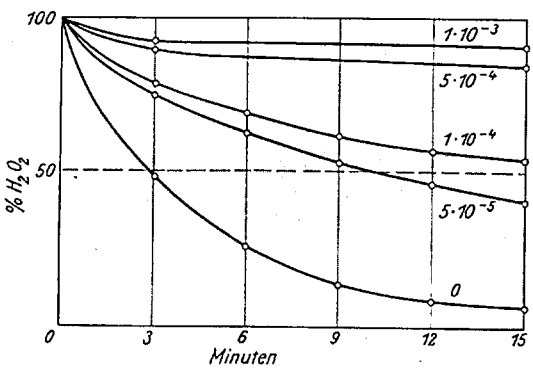


Fig. 2.

Hemmung durch $H_2N-C_6H_4-N(CH_3)_2$

[6]) B. **76**, 904 (1943).

einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l die Zerfallsgeschwindigkeit von Wasserstoffsuperoxyd etwa um die Hälfte und ist damit nach der Blausäure ($5 \cdot 10^{-6}$ Mol/l) bis jetzt der wirksamste organische Inhibitor für Katalase (vgl. Fig. 1 und 2).

Von besonderem Interesse war nach den Ergebnissen von Kuhn und Beinert das Verhalten der Oxydationsprodukte des Diamins. Aus Fig. 3 geht hervor, daß Merichinone weniger und die Chinone überhaupt nicht mehr wirksam sind.

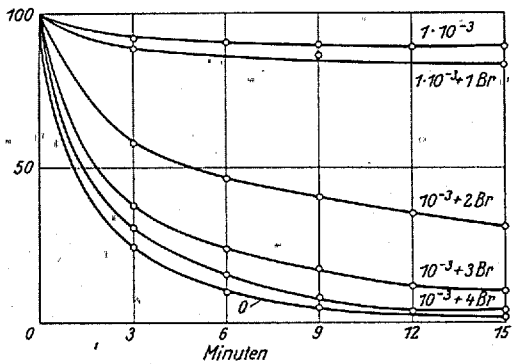


Fig. 3.

Hemmung durch $H_2N-C_6H_4-N(CH_3)_2$ und dessen Oxydationsprodukte.

Nachdem wir die in Tab. I zusammengefaßten Derivate aromatischer Diamine untersucht hatten, stießen wir auf eine Arbeit von

Tab. I

Inhibitor	Mol/l	Halbwertszeit mit Inhibitor	Halbwertszeit ohne Inhibitor
KCN	$5 \cdot 10^{-6}$	12—13′	5′
Dimethyl-p-phenylendiamin	$5 \cdot 10^{-5}$	10—11′	5′
Tetramethyl-p-phenylendiamin	10^{-4}	12—13′	5′
p-Phenylendiamin	10^{-4}	6—7′	2′
o-Phenylendiamin	10^{-4}	8—9′	4′
asymm. Dimethyl-o-phenylendiamin	10^{-3}	5—6′	3′
Tetramethyl-o-phenylendiamin	10^{-3}	6′	3′
Anilin	$8 \cdot 10^{-3}$	16′	5′
Dimethylanilin	$2{,}5 \cdot 10^{-3}$	6′	5′
m-Phenylendiamin	10^{-3}	3′	3′

Blaschko[7]), in welcher er bereits 1935 die starke Hemmwirkung von p-Phenylendiamin und Benzidin festgestellt hat, ohne allerdings weitere Konsequenzen zu ziehen. Aus Tab. I geht aber hervor, daß offensichtlich alle jene Diamine wirksame Inhibitoren der Katalase sind, welche durch Oxydation über Merichinone in o- oder p-Chinone umgewandelt werden können und demnach über eine besonders labile Elektronenanordnung verfügen*). In Übereinstimmung hiermit sind Anilin, Dimethylanilin und m-Phenylendiamin um Größenordnungen weniger wirksam.

Zum Mechanismus der Katalasehemmung

Die Deutung der Inhibitor-wirkung auf Katalase muß auf folgende Befunde Rücksicht nehmen:.

1. Die Katalase ist ein Fermenthämin vom Molekulargewicht 225000 mit einem Eisengehalt von 0,09%. Daraus läßt sich ableiten, daß 4 Hämine im Ferment vorhanden sind[8]).

2. Suszeptibilitätsmessung[9]) [10]) und das Absorptionsspektrum weisen auf die Dreiwertigkeit des Eisens in der Katalase hin.

Man kann sich trotz der heute wohl als gesichert zu betrachtenden Dreiwertigkeit des Katalase-eisens auf den Standpunkt stellen, daß dieses in der nativen Katalase zweiwertig sei und eine Oxydation im Laufe der Isolierung einträte etwa in Analogie zur Darstellung von Hämin aus Hämoglobin. Bei Anwesenheit von Fe^{II} in der Katalase wäre aber ein Zerfall von Wasserstoffsuperoxyd nach Haber-Weiß über eine Radikalkette denkbar[11]). Die damals noch umstrittenen Radikale —OH und —OOH können heute als gesichert gelten durch ihre Fähigkeit, die Polymerisation geeigneter Acrylverbindungen auszulösen[12]). Nimmt man eine Kettenreaktion nach Haber-Weiß an, so könnte durch die als Inhibitoren wirksamen Amine die Radikalkette abgebrochen und damit der Zerfall von Wasserstoffsuperoxyd verlangsamt und bei hoher Konzentration der Inhibitoren sogar im Keim erstickt werden. Gegen diese Auffassung spricht aber 1. die Tatsache, daß Leukomalachitgrün keine Hemmwirkung auf die katalatische Zersetzung ausübt und die Anwesenheit von —OH-Radikalen nicht durch die außerordentlich empfindliche Umwandlung der Leukoverbindung in den Farbstoff nachweisbar ist, 2. daß Acrylnitril in Gegenwart von Katalase und Wasserstoffsuperoxyd völlig stabil ist, während Bruchteile von mg an Fe^{II} durch die Abscheidung des im Wasser völlig unlöslichen Polyacrylnitrils zu erkennen sind.

Viel wahrscheinlicher erscheint auf Grund der wichtigen Untersuchungen von Theorell und Mitarb.[13]) die Annahme einer koordinativen Bindung zwischen Katalase und Inhibitor, die stabiler ist

[7]) J. Biol. Chem. **29**, 2303 (1935).

*) Daß z. B. o-Aminodimethylanilin und Tetramethyl-o-phenylendiamin in Merichinone übergehen können, soll in einer späteren Publikation niedergelegt werden.

[8]) J. Sumner, A. Dounce, Science **85**, 366 (1937); J. Biol. Chem. **127**, 439 (1939).

[9]) L. Michaelis, S. Granick, Science **94**, 285 (1941).

[10]) H. Theorell, K. Agner, Ark Kemi 16 A Nr. 7 (1942).

[11]) Proc. Roy. Soc. A. **147**, 333 (1934); J. phys. Chem. **41**, 1107 (1937).

[12]) J. Baxendale, M. Evans, G. Park, Transact. Farad. Soc. **42**, 155 (1946).

[13]) Exper. IV, 100 (1948).

als die auch in ihrem zeitlichen Ablauf gemessene[13]) Bindung von Wasserstoffsuperoxyd bzw. Cyanion an das Eisen der Katalase. Es ist einleuchtend, daß durch die bevorzugte Bindung der Inhibitoren an die für die Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd notwendige koordinative Lücke am Eisen der Zerfall von Wasserstoffsuperoxyd unterbrochen wird. Es ist geplant, den Komplex aus Katalase und Inhibitor auf spektroskopischem Wege nachzuweisen.

Über den Zusammenhang zwischen Katalasehemmung und Zellschädigung

Es ist auf Grund dieser Ergebnisse verlockend, eine Beziehung zwischen Katalasehemmung und z. B. der Krebserzeugung zu konstruieren; ist doch die Leber das an Katalase reichste Organ und gleichzeitig der bevorzugte Ort der Krebsbildung bei Zuführung von Azofarbstoffen wie Buttergelb. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß eine ganze Reihe von Azokörpern, die ebenfalls bei der reduktiven Spaltung der Azobrücke in p-Phenylendiamin oder Derivate hiervon übergehen, nicht cancerogen sind. Diese Tatsache weist darauf hin, daß selbst bei Gültigkeit des erörterten Mechanismus noch andere Faktoren, z. B. die spezifische Resorption der Azokörper im Organ eine wesentliche Rolle spielen werden*).

Eine interessante Parallele zu den in Tab. I aufgeführten Vertretern und ihrer Hemmwirkung auf die Katalase findet R. L. Mayer[14]) bezogen auf die Auslösung von Allergie, Antigenbildung und Zellwucherung. So erweisen sich folgende Amine als Allergene: Anilin, o-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin, o-Aminophenol, 1,4-Aminophenol, 2,4-Diaminophenol. Wirkungslos ist dagegen m-Phenylendiamin und alle seine Substitutionsprodukte, die nicht in Chinone umgewandelt werden können.

In die gleiche Richtung weisen die Anschauungen von Rimington und Hemmings[15]), die als wesentliche Voraussetzung zur Methämoglobinbildung die Anwesenheit aromatischer Aminogruppierungen erachten, welche die Möglichkeit haben, in Hydroxylamin-Derivate oder ein o- bzw. p-Chinonimin überzugehen.

*) Ein erster Hinweis dafür, daß möglicherweise sterische Gesichtspunkte eine Rolle spielen können, geht aus der Tab. V der Veröffentlichung von R. L. Mayer[14]) „Compounds of Quinone Structure as Allergens a. Cancerogenic Agents" hervor: p-Phenylendiamin und 2,5-Diaminotoluol sind Erzeuger sowohl von Allergie als auch von Hautproliferationen. 2,5-Diamino-1,4-xylol dagegen nicht mehr. (Auch m-Phenylendiamin ist wirkungslos.) Dieser Befund wäre — auf die 2. Deutung der Katalasehemmung übertragen — derart zu diskutieren, daß eine koordinative Bindung des Xylolderivates an das Eisen der Katalase nicht mehr möglich ist, wohl aber noch beim 2,5-Diaminotoluol, das über eine nicht behinderte Aminogruppe verfügt. Diese Arbeitshypothese soll spektroskopisch geprüft werden.

[14]) Exper. VI, 241 (1950).

[15]) Biochem. J. **33**, 960 (1939).

Tab. II

Inhibitor	Konz.	% H_2O_2					
nach Minuten		0	3	6	9	12	15
Blindwert		100	48,4	25,3	14,3	8,7	6,2
KCN	$5 \cdot 10^{-4}$	100	97,3	—	—	—	96,6
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	96,2	—	91,2	—	88,0
	$2{,}5 \cdot 10^{-5}$	100	93,8	—	84,5	—	74,5
	$1 \cdot 10^{-5}$	100	91,2	85,8	—	—	71,0
	$5 \cdot 10^{-6}$	100	82,7	69,0	59,5	51,3	43,1
p-Phenylendiamin	$1 \cdot 10^{-3}$	100	89,6	89,0	87,0	85,6	84,5
	$5 \cdot 10^{-4}$	100	78,3	77,4	75,6	75,2	74,5
	$1 \cdot 10^{-4}$	100	60,0	51,3	46,7	43,3	40,8
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	50,6	37,6	31,6	28,4	24,7
Dimethyl-p-phenylendiamin	$1 \cdot 10^{-3}$	100	92,5	—	—	—	90,6
	$5 \cdot 10^{-4}$	100	89,7	—	—	—	85,0
	$1 \cdot 10^{-4}$	100	78,6	68,7	61,8	56,4	53,7
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	75,0	62,2	52,8	46,2	40,0
Tetramethyl-p-phenylendiamin	$1 \cdot 10^{-3}$	100	86,4	—	76,8	—	70,3
	$5 \cdot 10^{-4}$	100	83,5	75,2	68,5	63,0	58,1
	$1 \cdot 10^{-4}$	100	82,4	71,4	61,2	52,6	43,0
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	76,1	61,0	46,8	36,7	30,9
o-Phenylendiamin	$1 \cdot 10^{-3}$	100	82,5	74,6	68,4	64,1	59,2
	$5 \cdot 10^{-4}$	100	79,0	69,6	63,0	57,5	53,4
	$1 \cdot 10^{-4}$	100	72,8	58,8	48,8	—	35,8
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	67,7	50,7	39,8	31,8	25,4
Dimethyl-o-phenylendiamin[16])	$1 \cdot 10^{-3}$	100	62,5	48,5	38,8	33,0	28,8
	$5 \cdot 10^{-4}$	100	58,4	42,3	32,9	27,9	24,1
	$1 \cdot 10^{-4}$	100	53,7	34,8	25,6	20,5	16,7
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	52,7	32,2	23,5	17,4	13,7
Tetramethyl-o-phenylendiamin[17])	$1 \cdot 10^{-3}$	100	63,8	49,8	40,6	34,2	30,1
	$5 \cdot 10^{-4}$	100	62,5	45,9	36,8	30,4	25,7
	$1 \cdot 10^{-4}$	100	58,4	39,3	28,4	21,4	16,2
	$5 \cdot 10^{-5}$	100	57,1	36,4	23,8	17,7	14,4
m-Phenylendiamin	$1 \cdot 10^{-3}$	100	49,7	26,3	15,1	8,9	6,1
p-Aminophenol	$1 \cdot 10^{-3}$	100	76,3	74,3	73,2	72,7	72,4
Dimethyl-anilin	$2{,}5 \cdot 10^{-3}$	100	73,5	50,8	39,4	30,1	24,6
	$1{,}25 \cdot 10^{-3}$	100	65,0	47,0	29,8	21,3	15,3
Anilin	$8 \cdot 10^{-3}$	100	79,4	69,3	62,7	59,0	54,7
	$4 \cdot 10^{-2}$	100	69,4	54,5	43,2	36,3	30,6

[16]) B. **32**, 1905 (1899)
[17]) B. **25**, 2839 (1892).

Die Katalase wurde als Trockenpräparat in Anlehung an die Angaben von Bortho-Graßmann, Biochemisches Praktikum, dargestellt.

Der katalatische Zerfall von Wasserstoffsuperoxyd wurde auf folgendem Wege bestimmt: 83 mg des Katalase-Trockenpräparates werden in 25 ccm Phosphatpuffer ($p_H = 6{,}9$) gelöst und auf 150 ccm mit Wasser aufgefüllt (Lösung I).

10 ccm einer 0,1—0,2-m-Lösung von Wasserstoffsuperoxyd werden mit 10 ccm Phosphatpuffer ($p_H = 6{,}9$) in ein 100 ccm Meßkölbchen pipettiert, mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und mit Eis gekühlt (Lösung II).

Nach Temperaturausgleich wird in Lösung II der Gehalt an Wasserstoffsuperoxyd bestimmt. Zu den übriggebliebenen 90 ccm werden 0,9 ccm der Lösung I unter genauer Kontrolle der Zeit pipettiert, kurz umgeschüttelt und nach jeweils 3 Minuten (Auslaufzeit der Pipette eingeschlossen) aliquote Teile daraus in eine Vorlage pipettiert.

Die Fermentwirkung wird durch Einfließenlassen in eine Lösung von 3 ccm 30-proc. Schwefelsäure und 10 ccm 1% Kaliumjodidlösung augenblicklich ausgeschaltet. Das noch vorhandene Wasserstoffsuperoxyd scheidet die äquivalente Menge Jod aus, das mit n/50-Thiosulfat titriert wird. Man erhält jedoch nur exakte und reproduzierbare Werte, wenn man durch Zusatz von 3—5 Tropfen einer gesättigten Molybdänsäurelösung die Jodausscheidung katalytisch beschleunigt und erst nach 15 Min. titriert.

Parallel zu dieser Operation wurde eine 2. Messung mit zugesetztem Inhibitor vorgenommen. Dieser wurde der Wasserstoffsuperoxydlösung im Meßkolben zugesetzt.

Der Gehalt an noch vorhandenem Wasserstoffsuperoxyd wird in Proc. angegeben, wobei die Anfangskonzentration = 100 gesetzt wird.

Die gefundenen Werte sind in Tab. II niedergelegt.

Corilagin, ein weiterer kristallisierter Gerbstoff aus Dividivi

X. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe[1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Rudolf Lademann*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 16. Dezember 1950)

Bei der Isolierung der Chebulagsäure aus Dividivi[2]) beobachteten wir, daß die Mutterlaugen der rohen Kristallisate dieser Säure in der Regel erheblich stärkere negative Drehungen besaßen als Chebulagsäure. Wir stellten auch fest, daß die einzelnen Fraktionen des „phenolsauren" Anteils der Dividivi-Extrakte, die ja praktisch keine Chebulagsäure enthalten, stärker negativ drehten als die entsprechenden Fraktionen des „carboxylsauren" Anteils. Wir hielten

[1]) IX. Mitteilung, A. **571**, 41 (1951).

[2]) O. Th. Schmidt u. R. Lademann, A. **569**, 149 (1950).

es für aussichtsreich, an Hand des einfachen Kriteriums des optischen Drehungsvermögens auf die Isolierung eines weiteren einheitlichen Gerbstoffes aus Dividivi hinzuarbeiten, von dem wir erwarteten, daß er stark negativ drehte. Unsere Erwartung wurde bestätigt.

Für die Anreicherung und Gewinnung des neuen Gerbstoffs verwendeten wir den phenolsauren Anteil der Gesamtgerbstoffe aus Dividivi. Die angewandten Methoden sind prinzipiell denen gleich, die zur Isolierung der Chebulagsäure aus Dividivi geführt haben. Wir fällten den phenolsauren Extrakt fraktioniert mit Bleiacetat, zerlegten die Bleifällungen und unterwarfen die so erhaltenen Fraktionen der Gegenstromverteilung mit Wasser/Essigester. Die höchstdrehenden Gegenstrom-Fraktionen vereinigten wir und verteilten sie von neuem in Wasser/Essigester. Schließlich erhielten wir amorphe Präparate mit spez. Drehungen von etwa —160° (Wasser). Nachdem hieraus durch Kristallisationsversuche (aus Eisessig) die ersten Kristalle erhalten waren, konnten aus allen Fraktionen, die —120° und stärker drehten, gute Kristallisationen erhalten werden.

Der neue Gerbstoff kristallisiert aus Wasser in langen, farblosen Nadeln, die sich bei 204—205° zersetzen. Er besitzt in Äthanol die bemerkenswert hohe Drehung von —246°. Die Eisenchlorid-Reaktion ist tief blau. Die Kaliumcyanid-Reaktion (auf freie Gallussäure) ist schwach positiv. Die Reaktion mit Nitrit und Eisessig in acetonischer Lösung[3]) führt zu einer braun-roten und nicht zu der weinroten Farbe, die freie Ellagsäure anzeigt. Mit Ammoniumvanadat entsteht eine tief grüne (Chebulagsäure: braun-grün) Färbung, die beim Erwärmen mit verd. Schwefelsäure über gelb-braun nach grasgrün übergeht. — Analyse und Molekulargewichtsbestimmung ergeben die Formel $C_{27}H_{22}O_{18}$; aus Wasser wird das Trihydrat erhalten. Im Papier-chromatogramm[4]) wird ein Rf-Wert von 0,43 festgestellt. Eine 1-proc. wäßrige Lösung besitzt das p_H 4,6. Der neue Gerbstoff ist also keine ausgesprochene Säure.

Die Totalhydrolyse durch 24-stündiges Erhitzen mit 5-proc. Schwefelsäure[2]) ergibt je ein Mol Glucose, Gallussäure und Ellagsäure. Spaltsäure fehlt. Für die neue Verbindung schlagen wir wegen ihrer Entdeckung aus caesalpinia coriaria und wegen ihres Gehalts an Ellagsäure die Bezeichnung „Corilagin" vor. Mit Diazomethan wird das schön kristallisierende Ennea-methyl-corilagin erhalten, das bei 227° schmilzt.

Da wir die Trennung der phenolsauren von den carboxylsauren Gerbstoffen durch Essigester-Extraktion der auf p_H 6,2 gebrachten wäßrigen Extrakte durchführen, ist es verständlich, daß ein erheblicher Teil des Corilagins hierbei zurückgehalten wird und bei der an-

[3]) Griessmayersche Reaktion, modifiziert von L. Reichel u. A. Schwab, A. **550**, 152 (1942).

[4]) Ausführung: O. Th. Schmidt u. R. Lademann, A. **571**, 41 (1951).

schließenden Extraktion bei p_H 2 in den carboxylsauren Anteil gelangt. In der Tat konnten wir Corilagin auch im carboxylsauren Anteil aus den Filtraten der Chebulagsäure-Kristallisationen isolieren. Es ist bis jetzt noch nicht möglich, die einzelnen Gerbstoffe aus den Gemischen auch nur annähernd quantitativ zu isolieren. Begründete Schätzungen führen aber zu dem Ergebnis, daß Corilagin — wie vielleicht auch Chebulagsäure — 5 Proc. des Trockengewichts der Dividivischoten ausmacht.

Durch besondere Versuche haben wir uns davon überzeugt, daß Corilagin als solches in Dividivi vorliegt und nicht erst während der Aufarbeitung durch Spaltung aus größeren Molekeln entsteht.

Beschreibung der Versuche

I. Gewinnung und Beschreibung des Corilagins

1. Perkolation und Zerlegung in phenolsaure und carboxylsaure Gerbstoffe

300 g Dividivi-Mehl, gewonnen aus den getrockneten, nicht entkernten Dividivi-Schoten des Handels[5]) werden mit 250 ccm Wasser angeteigt, einige Stunden aufbewahrt, dann mit 3—4 l Aceton perkoliert. Im Durchschnitt werden so etwa 150 g Substanz gelöst, die zu $^3/_4$ aus Gerbstoffen, nach der Hautpulver-Methode[6]) bestimmt, bestehen. Das Aceton wird i. V. abgedampft und der Rückstand in 3 l Wasser aufgenommen. Dabei fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der nach einigen Stunden Stehens bei 0° abgesaugt wird (10 bis 15 g). Das Filtrat wird i. V. auf 500 ccm eingeengt (es dreht dann etwa — 50°) und darauf 6 Tage lang i. V. mit Essigester extrahiert. Nach Verjagen des Essigesters i. V. verbleiben durchschnittlich 100 g Gesamtgerbstoffe. Diese werden in 400 ccm Wasser aufgenommen, mit festem Natriumhydrogen-carbonat auf p_H 6,2 (Wasserstoff-Elektrode) gebracht und erneut 6 Tage mit Essigester i. V. extrahiert. Als Ergebnis werden stark 20 g „phenolsaure" Gerbstoffe erhalten, während der wäßrigen Lösung nach Ansäuern auf p_H 2,0 in der früher beschriebenen Weise[2]) durch Essigester die „carboxylsauren" Gerbstoffe (etwa 60 g) entzogen werden können.

2. Bleifällung der phenolsauren Fraktion

Die phenolsauren Gerbstoffe werden in 150—180 ccm Wasser aufgenommen und zur Beseitigung geringer Mengen frei vorhandener Gallussäure 6 Stunden im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Die extrahierte, wäßrige Lösung wird zur Vertreibung des gelösten Äthers etwas eingedampft, darauf bei 40—50° mit einer 20-proc. Lösung von Bleiacetat ($Pb(OOCCH_3)_2 \cdot 3\,H_2O$) unter kräftigem Rühren fraktioniert gefällt. Die ersten 10 ccm Bleilösung erzeugen eine dunkle Fällung, die verworfen wird. Mit weiteren je 40 ccm Bleilösung werden die Fraktionen Pb I (braun), Pb II (gelb) und Pb III (hellgelb) erhalten. Weiterer Zusatz von Bleiacetat bringt keine Fällung mehr hervor. Jede der 3 Fraktionen wird getrennt in wäßriger Aufschlämmung bei 40° mit Schwefelwasserstoff zerlegt; so werden die Fraktionen I, II und III erhalten, deren spez. Drehungen in Wasser — 60 bis — 100° betragen (I dreht schwächer als II und III).

3. Darstellung des Corilagins

Alle 3 Fraktionen werden getrennt weiterverarbeitet und der stark drehende Bestandteil durch Gegenstromverteilung mit Wasser/Essigester weiter ange-

[5]) Der Firma Merck & Co., Rahway, danken wir bestens für die freundliche Überlassung des Materials.

[6]) H. Gnamm, Die Gerbstoffe und Gerbmittel, Stuttgart 1949, S. 105.

reichert. Zuerst benutzten wir hierzu die einfache Apparatur nach F. Weygand[7]) mit 12 Hülsen von je 100 ccm Fassungsvermögen und setzten jeweils 4 g Substanz ein. Die maximale Drehung beobachteten wir in der wäßrigen Phase der 4. Hülse. Der Inhalt der 1. Hülse drehte noch erheblich negativ, der der 12. kaum noch. Es zeigte sich nun, daß der stark drehende Stoff in Essigester doch sehr schwer löslich ist. Deshalb verwenden wir mit besserem Erfolg 12 Scheidetrichter mit je 250 ccm Inhalt, setzen 7—8 g Substanz ein und verteilen zwischen jeweils 50 ccm Wasser und 125 ccm Essigester. Die am stärksten negativ drehenden Anteile finden wir in der Mitte der Reihe angereichert. Nach beendeter Verteilung wird der gesamte Inhalt jedes Scheidetrichters i. V. eingedampft, der Rückstand völlig zur Trockene gebracht und in Wasser polarimetriert. Schwächer als — 70° drehende Fraktionen werden nicht berücksichtigt. Aus den übrigen Fraktionen werden von 10 zu 10° ansteigende Sammelfraktionen zusammengestellt. Diese stärker drehenden Fraktionen werden — jede für sich — noch einmal in der gleichen Weise der Gegenstromverteilung unterworfen, bis schließlich eine der Fraktionen die spezifische Drehung von —160° zeigt.

Die „Substanz-160°" war nach dem Eindampfen i. V. und völligen Eintrocknen noch immer ein hellbrauner Lack. Bei Kristallisationsversuchen erhielten wir aus Eisessig (nach 6 Wochen Stehens) die ersten Impfkristalle. Darauf wurde die gesamte „Substanz-160°" mit wenig Wasser zu einem dicken Syrup verrieben und dieser angeimpft. Durch weiteres Reiben mit dem Glasstab verwandelte sich der Syrup zu einem dicken, weißen Kristallbrei. Nach 30 Minuten wurde abgesaugt, mit wenig Eisessig gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Bei langsamem Abkühlen der wäßrigen Lösung erhält man lange, weiße Nadeln. Nach Animpfen und etwas längerem Reiben können alle Fraktionen, die — 120° und stärker negativ drehen, zur Kristallisation gebracht werden. Die Ausbeute an reinem Corilagin beträgt aus 300 g Dividivi-Mehl 3—3,5 g.

In analogem Arbeitsgang (Bleifällung, Gegenstromverteilung) kann eine, wenn auch geringere Menge des reinen Gerbstoffs aus dem carboxylsauren Anteil, und zwar aus den Mutterlaugen der Chebulagsäure-Gewinnung, isoliert werden.

Bei der Schätzung des tatsächlichen Gehalts des Dividivi an Corilagin haben wir berücksichtigt, daß erstens die Essigester-Extraktionen trotz ihrer 6-tägigen Dauer nicht erschöpfend sind, also ein Teil besonders des in Essigester sehr schwer löslichen Corilagins in den wäßrigen Lösungen zurückbleibt; zweitens die schwächer als — 70° drehenden Gegenstrom-Fraktionen gar nicht berücksichtigt werden und die schwächer als — 120° drehenden Fraktionen keine Kristallisationen mehr ergeben, obgleich beide, wie das Papier-chromatogramm erkennen läßt, noch reichlich Corilagin enthalten; und daß drittens die Abscheidung des Corilagins aus den — 120° und stärker drehenden Fraktionen nicht quantitativ erfolgt. Im Papier-chromatogramm des unfraktionierten phenolsauren Anteils erscheint Corilagin als Hauptbestandteil.

4. Beschreibung und Analyse

Corilagin bildet lange, farblose, wenig charakteristische Nadeln, die sich (lufttrocken) bei 204—205°[8]) zersetzen. Es löst sich leicht in Aceton, Methanol und Äthanol, schwer in Eisessig und Wasser, sehr schwer in Essigester und gar nicht in Äther und Benzol. Aus Wasser kristallisiert Corilagin mit 3 Molen Wasser, die bei 80° und 3 mm über P_2O_5 abgegeben werden. Die wasserfreie Substanz ist hygroskopisch.

$C_{27}H_{22}O_{18} \cdot 3\,H_2O$ (688,5)	Ber.	C 47,10	H 4,10	H_2O 7,85;
	Gef.	« 47,35	« 4,07	« 7,58; 7,75; 7,40
$C_{27}H_{22}O_{18}$ (634,4)	Ber.	C 51,11	H 3,58	
	Gef.	« 50,93	« 3,70	

[7]) Chemie-Ingenieur-Technik **22**, 213 (1950).

[8]) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Molgew., ebulliosk. in Aceton: 595[9]).

$[\alpha]_D^{20} = -246 \pm 2°$ (lufttr. Subst. in abs. Äthanol, c = 1,5).

$[\alpha]_D^{20} = -228 \pm 2°$ (lufttr. Subst. in Wasser, c = 0,36).

Die Drehungen waren nach 72 Stunden unverändert.

Corilagin fällt 0,5-proc. Gelatinelösung, ergibt jedoch mit Brucin-acetat keinen Niederschlag. Auch die Arsensäure-Reaktion ist negativ. Kalium-acetat erzeugt in alkoholischer Lösung eine weiße, amorphe Abscheidung, Kalkwasser eine zunächst weiße, dann blau werdende gallertige Fällung.

Um nachzuprüfen, ob Corilagin als solches in Dividivi vorliegt, oder ob es im Laufe der Darstellung, sei es durch Fermentwirkung, sei es durch Autolyse während der langdauernden Extraktion aus wäßriger Lösung als Spaltstück einer größeren Gerbstoff-Molekel entsteht, haben wir 30 g Dividivi-Mehl bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, dann $^1/_2$ Stunde auf 100° erhitzt. Dies Material wurde im Soxhlet-Apparat bei vermindertem Druck mit trockenem Aceton erschöpfend extrahiert. Der Extrakt, in 100 ccm Wasser aufgenommen, wurde sofort mit $NaHCO_3$ auf p_H 6,2 gebracht und im Scheidetrichter 12-mal mit je 100 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die Essigester-lösungen wurden i. V. zur Trockene gebracht und der Rückstand in Aceton gelöst. Der so gewonnene phenolsaure Anteil zeigte im Papier-chromatogramm die Anwesenheit von Corilagin.

II. Enneamethyl-corilagin

1 g lufttrockenes, oder auch wasserfreies Corilagin wird in 30 ccm Aceton gelöst und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur mit überschüssiger, ätherischer Diazomethan-lösung behandelt. Dann wird auf etwa 5 ccm eingedampft. Beim Versetzen mit wäßrigem Methanol entsteht eine gallertartige Fällung, die im Verlaufe einiger Stunden in den kristallisierten Zustand übergeht. Sie wird abgesaugt, mit Methanol/Wasser gewaschen und aus viel Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute ist nahezu theoretisch. Enneamethyl-corilagin bildet lange, weiße, haarähnliche Nadeln, die bei 227° schmelzen. Es ist leicht löslich in Aceton und Essigester, löslich in warmem Methanol, Äthanol und Butanol und in heißem Benzol; sehr schwer löst es sich in Äther und gar nicht in Wasser. Es kann aus Methanol oder Äthanol oder aus Gemischen dieser Alkohole mit Wasser umkristallisiert werden. Aus Benzol wurden beim Abkühlen Gallerten erhalten, die sich sehr langsam in grobe, prismatische, bipyramidale Kristalle umwandeln.

Beim Nachmethylieren der Enneamethyl-verbindung mit Diazomethan wird dasselbe Produkt wieder erhalten.

$C_{36}H_{40}O_{18}$ (760,7)	Ber.	C 56,84	H 5,30	OCH_3 36,71
	Gef.	« 56,89; 56,83	« 5,40; 5,42	« 36,14; 36,67; 36,56

$[\alpha]_D^{20} = -142 \pm 2°$ (abs. Äthanol, c = 0,25)

$[\alpha]_D^{20} = -146 \pm 2°$ (abs. Aceton, c = 1,0).

III. Totalhydrolyse des Corilagins

1,8744 g lufttrockener Substanz (entspr. 1,735 g wasserfrei) wurden mit 20 ccm 5-proc. Schwefelsäure 24 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Erkalten wurde die abgeschiedene Ellagsäure abgesaugt und mit heißem Wasser und Aceton gewaschen. Es wurden 0,9213 g Ellagsäure ($\cdot 2\,H_2O$) erhalten, das sind 53,1% (ber. 53,3%). Die Ellagsäure wurde über die Pyridin-verbindung gereinigt, dann aus Methanol umkristallisiert.

$C_{14}H_6O_8 \cdot 2\,H_2O$ (338,2)	Ber.	C 49,72	H 2,98
	Gef.	« 49,40	« 3,20

Die Reaktion nach Grießmayer-Reichel[3]) war positiv.

[9]) Herrn Dr. F. Fischer, Knoll AG., danken wir bestens für die Ausführung der Molekulargewichtsbestimmung und der C,H-Analysen.

Die vereinigten wäßrigen Filtrate wurden auf 30 ccm eingeengt und im Schacherl-Apparat 12 Stunden mit Äther extrahiert. Es wurden 0,5195 g Roh-gallussäure ($\cdot$1 H_2O) erhalten, das sind 29,9% (ber. 29,6%). Nach Umkristallisation 0,448 g Gallussäure, identifiziert als Trimethyläther, Schmp. und Mischschmp. mit Vergleichsprobe 166°.

Die Restlösung wurde über Talkum filtriert, auf 25 ccm gebracht und — noch schwefelsauer — im 1-dm-Rohr polarimetriert. $\alpha = +0{,}72°$; das entspricht 0,343 g oder 19,8% (ber. 28,4%) Glucose. Darauf wurde die Schwefelsäure mit einem geringen Überschuß von Bleiacetat-lösung entfernt, die überschüssigen Bleiionen mit H_2S beseitigt und die Zuckerlösung mit Al_2O_3 geschüttelt, bis die Eisenchlorid-Reaktion negativ war. Die Polarimetrie ergab nun 19,5% Glucose. Durch Hypojodit-Titration wurden 0,4455 g (25,6%) und gravimetrisch 0,3968 g (22,9%) Glucose ermittelt. Diese wurde als Osazon durch Schmp. und Mischschmp. 208° und durch die spez. Drehung $-60° \longrightarrow -32°$ (Äthanol/Pyridin 1:1, c = 1)[10]) identifiziert.

Während die erhaltenen Ausbeuten an Ellagsäure und Gallussäure ohne Verlustrechnung recht genau mit den berechneten Werten übereinstimmen, ergibt sich als Mittel aus den gefundenen Glucosewerten 22,6% statt (ber.) 28,4%, das sind 80% d. Th. Die Schädigung des Zuckers durch die Hydrolyse mit Schwefelsäure ist bei Corilagin also erheblich geringer als bei Chebulagsäure und Chebulinsäure[2]).

Über das angebliche 1,2-Diäthoxyäthen von H. Scheibler

Von *Alfred Treibs* und *Alfred Reichardt*

(Aus dem organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München)

(Eingelaufen am 6. Dezember 1950)

Derivate des Dioxyäthylens RO—CH=CH—OR verdienen großes Interesse. Frühere Versuche Triacetoxyäthan[1]) thermisch oder katalytisch zu Diacetoxyäthylen zu spalten waren erfolglos geblieben, da nur der Zerfall zum Acetylglykolaldehyd und Essigsäureanhydrid nachgewiesen werden konnte:

$$CH_3COO—CH_2—CH(OCOCH_3)_2 \longrightarrow CH_3COO—CH_2—CHO + (CH_3CO)_2O$$

in Analogie zum entsprechenden Zerfall des Acetaldehyddiacetates zu Acetaldehyd und Essigsäureanhydrid.

H. Scheibler und H. Baganz[2]) beschreiben nun die Spaltung von Aethoxyacetal mit verschiedenen Methoden zu 1,2-Diäthoxyäthen, unter anderem nach der Gleichung:

$$C_2H_5O—CH_2—CH(OC_2H_5)_2 + C_6H_4\begin{<}{CO}{CO}O \rightarrow C_2H_5O—CH=CH—OC_2H_5 + C_6H_4\begin{<}{COOC_2H_5}{COOH}$$

Ein sterisch isomeres 1,2-Diäthoxyäthen soll durch Kondensation von Essigester mit Triphenylcarbinol-natrium oder -kalium entstehen.

Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen stehen mit der angenommenen Konstitution nicht im Einklang. Die beobachteten Siedepunkte von 78 bis 79° bzw. 76—77° liegen sehr viel tiefer als die Molekülgröße erwarten läßt und im Vergleich mit der entsprechenden gesättigten Verbindung Glykol-diäthyläther vom Sdp. 120°, während man einen etwas darüberliegenden Siedepunkt

[10]) P. A. Levene u. F. B. La Forge, Journ. biol. Chem. 20, 429 (1915); C 1915, II, 122, geben an: $-62° \longrightarrow -35°$.

[1]) H. O. L. Fischer u. L. Feldmann, B. 62, 862 (1929).

[2]) A. 565, 157 (1950); H. Scheibler, A. 565, 176 (1950).

erwarten sollte. Brom reagiert nur wenig, die Verbindung wies ein aktives H-Atom nach Zerewitinoff auf. Eine Elementaranalyse wird nicht angegeben und der naheliegende Versuch der katalytischen Hydrierung zu Glykoläther wurde nicht durchgeführt.

Eine Nachprüfung der wichtigsten Arbeitsvorschriften von Scheibler und Baganz zeigte, daß die Autoren einem Irrtum zum Opfer gefallen sind. Die nach der Vorschrift durch Erhitzen von Triäthoxyäthan mit Phthalsäureanhydrid erhaltene Substanz erwies sich als unreiner Äthylalkohol, dem eine durch Destillation kleiner Mengen nicht abtrennbare Verunreinigung einen Geruch ähnlich Acrylester verleiht. Mit Widmer-Spirale zweimal destilliert ergab sich Sdp. 75—75,5°; Permanganat reagierte sofort, Brom nur wenig.

C_2H_6O	Ber.	C 52,1	H 13,1
$C_6H_{12}O_2$	«	« 62,1	« 10,4
	Gef.	« 49,84	« 12,72

Die Bestimmung der OH-Gruppe nach der Methode von Verley-Bölsing[3]) mit Essigsäureanhydrid-Pyridin gab ein Äquivalentgewicht von 51,3, während eine Vergleichsbestimmung mit reinem Alkohol den nahezu theoretischen Wert 46,2 gab. Diäthoxyäthen sollte durch Essigsäureanhydrid überhaupt nicht angegriffen werden, sollte demnach überhaupt keinen Verbrauch an Essigsäure geben. Falls jedoch beide Aethoxygruppen reagieren würden, errechnete sich immerhin ein Äquivalentgewicht von 58. Durch Umsetzung mit Phenylisocyanat ergab sich nach Abtrennung von etwas in Äther schwer löslichem Diphenylharnstoff, der von einem geringen, aus der Luft aufgenommenen Wassergehalt herrührt, nach Sublimation i. V. Phenylurethan vom Schmp. 48°, das mit einem Vergleichspräparat keine Mischschmelzpunktsdepression zeigte.

Phthalsäureanhydrid ist unter den angewandten Bedingungen nicht geeignet, Alkohol zu binden, denn die Monoester der Phthalsäure zerfallen sehr leicht, und zwar schon bei 100°, wieder in Anhydrid und Alkohol[4]). Unter den Bedingungen der Reaktion findet offenbar Totalzerfall des Aethoxyacetals statt, das zweite Spaltstück haben wir nicht gefaßt.

Auch bei der Umsetzung von Triphenylcarbinol-Natrium und -Kalium mit Essigester konnten wir nach der angegebenen Arbeitsvorschrift nur Äthylalkohol isolieren. Eine Einwirkung auf den Essigester konnten wir nicht feststellen, der Alkohol entsteht bei der Verseifung unveränderten Essigesters[5]).

Neuerdings hat W. F. Gresham[6]) 1,2-Dialkoxyäthylene durch thermisch-katalytische Spaltung der 1,1,2-Trialkoxyäthane erhalten, durch Überleiten über einen Bariumhydroxyd-Silikagel-Katalysator bei 350°. Der für 1,2-Dimethoxyäthylen angegebene Siedepunkt von 102° entspricht der Erwartung, für das Äthylderivat sind keine Konstanten angegeben.

[3]) B. **34**, 3354 (1901).

[4]) Beilstein, Bd. **9**, 797, E II, 584.

[5]) Zu dem Hinweis Scheiblers über eine Patentanmeldung vom Jahr 1923 betreffend Acetessigester-Synthese sei bemerkt, daß P. Halbig und F. Kaufler, Dr. Alexander Wacker, G. m. b. H., mit DRP 526 691, Frdl. **17**, 274 vom 15. 6. 1928 ein Verfahren geschützt worden ist, das die Gewinnung von Acetessigester aus Natriumalkoholat und Essigester durch azeotropes Abdestillieren von Alkohol-Essigester mit annähernd quantitativer Ausbeute zum Gegenstand hat.

[6]) A. P. 2479 068 Du Pont de Nemour C 1950. I. 2283.

(Abgeschlossen am 17. Februar 1951)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

IN MEMORIAM

HEINRICH BILTZ
(1865—1943)
Von WALTER HÜCKEL · 1949 · 22 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM 1.10

*

WILHELM BILTZ
(1877—1943)
Von WERNER FISCHER · 1949 · 26 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM 1.30

*

OTTO HÖNIGSCHMID
(1878—1945)
Von LOTHAR BIRCKENBACH · 1949 · 56 Seiten · 1 Abb.
Kart. DM 2.80

*

ERNST KOENIGS
(1878—1945)
Von WALTER HÜCKEL · 1950 · 4 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM -.30

*

FERDINAND HENRICH
(1871—1945)
Von LEONHARD BIRKOFER · 1950 · 8 Seiten · 1 Abb.
Kart. DM -.50

*

ALFRED STOCK
(1876—1946)
Von EUGEN WIBERG · 1950 · 58 Seiten · 1 Abb. · Kart. DM 3.—

*

FRITZ STRAUS
(1877—1942)
Von HEINRICH HAUPTMANN · 1950 · 6 Seiten · 1. Abb.
Kart. DM -.40

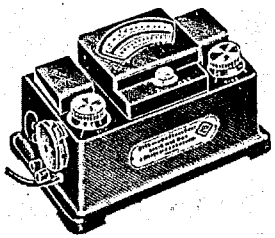
*

Die Nachrufe sind Sonderdrucke aus den „Chemischen Berichten" und geben ein umfassendes Bild vom Leben und Schaffen der großen Gelehrten und Forscher.

Aus den geringen Restbeständen können bis auf weiteres noch Exemplare abgegeben werden. Bestellungen ausnahmsweise direkt erbeten an:

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14–18 · Telefon 848122

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

RIEDEL-DE HAËN A.-G.
Seelze bei Hannover

PAUL WALDEN

Drei Jahrtausende Chemie

Mit 24 Porträts. Berlin 1944. Ohlwd. DM 8.—

Inhaltsübersicht: Aus den Anfängen der chemischen Technik und Alchemie. — Chemisch-technische Kenntnisse des Abendlandes vom 1. bis zum 16. Jahrh. — Paracelsus. — Deutsche Chemiker und Denker legen im 17. Jahrh. neue Fundamente zu einer wissenschaftlichen Chemie. — Anfänge der analytischen und organischen Chemie. — Alchemie vom 16. bis zum 18. Jahrh. — Die Grundlegung der messenden wissenschaftlichen Chemie um die Wende des 18. Jahrh. — Das 19. und 20. Jahrh. — Die chemische Forscherschule Liebigs.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.
ABT. SORTIMENT UND ANTIQUARIAT

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.